

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-204874

(43)Date of publication of application : 06.09.1991

(51)Int.Cl.

C07D311/72

A61K 31/35

A61K 31/355

A61K 31/355

A61K 31/355

A61K 31/355

A61K 31/355

A61K 31/355

A61K 31/355

C07D311/72

C07D311/92

C07D405/06

(21)Application number : 02-059845

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 13.03.1990

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
TODA MASAOKI
MIYAMOTO TSUMORU

(30)Priority

Priority number : 64 60317
01282805

Priority date : 13.03.1989
30.10.1989

Priority country : JP
JP

(54) BENZOPYRANE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF, MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING THE SAME DERIVATIVE AND ANTIOXIDANT CONTAINING THE SAME DERIVATIVE

(57)Abstract:

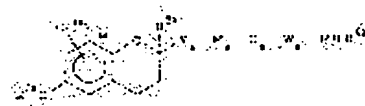
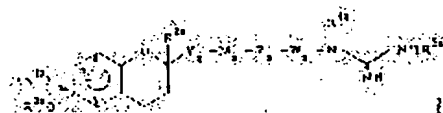
NEW MATERIAL: A compound shown by formula I [R1a is H, 1-4C alkyl, etc.; R2a is H, 1-4C alkoxy, etc.; R3a is H, 2-4C acyl, etc.; na is 1-3; Ya is 1-7C alkylene, 2-7C alkenylene, etc.; Ma is single bond and -Da-Ba-(Da is O or S; Ba is 1-4C alkylene, etc.); Za is single bond, group shown by formula II, etc.); Wa is -W1a-Aa-W2a[Aa is group shown by formula III, etc., (Ga is 4-10C carbon ring, etc.; Ea is O, S, etc.); W1a and W2a are 1-4C alkylene, etc.]; R4a is H, 1-4C alkyl, etc.; R5a is H, amino, etc.].

EXAMPLE: 4-Guanidinophenyl

4-(6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[1,2-b]pyran-2-yl)butyl thioether.

USE: A drug having inhibitory action on Maillard reaction and antioxidant action.

PREPARATION: A compound shown by formula III is reacted with a compound shown by formula the formula HR55aNCN (R55a is H or 1-4C alkyl) to give a compound shown by formula I.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C), 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平3-204874

⑪ Int. Cl.⁵

C 07 D 311/72
A 61 K 31/35
31/355

識別記号

1 0 1
ADP
AAN

庁内整理番号

7252-4C
7475-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)9月6日

※

審査請求 未請求 請求項の数 19 (全78頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾピラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラード反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

⑮ 特 願 平2-59845

⑯ 出 願 平2(1990)3月13日

優先権主張 ⑰ 平1(1989)3月13日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 平1-60317

⑳ 発 明 者 大 内 田 修 一 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉑ 発 明 者 戸 田 正 明 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

㉒ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号

㉓ 代 理 人 弁理士 大家 邦久
最終頁に続く

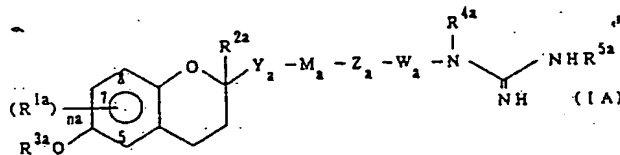
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾピラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラード反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(式中、R^{1a}は水素原子、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒に炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2a}は水素原子、炭素数1~4のアルキルまたは炭素数1~4のアルコキシを表わし、

R^{3a}は水素原子、炭素数2~4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n a は1~3の整数を表わし、

Y_a は炭素数1~7のアルキレン、炭素数2~7のアルケニレンまたは炭素数2~7のアルキニレンを表わし、

M_a は 1) 単結合または

ii) -D_a-B_a-で示される基を表わし、

D_a は i) -O-または

ii) -S-を表わし、

B_a は 1) 炭素数1~4のアルキレン基または

ii) で示される基を表わし、

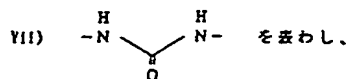
Z_a は 1) 単結合、

ii) 、

iii) 、

iv) 、

v) 、

vi) $-O-$ または

W_a は $-W_{1a}-A_a-W_{2a}-$ で示される基を表わし、

A_a は i) 単結合または

ii) $-E_a-(G_a)-$ で示される基を表わし、

E_a は i) 単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

(G_a) は炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環、または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1a} と W_{2a} は同じでも異なってもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数 1 ~ 4 のアルキレン、

iii) 炭素数 2 ~ 4 のアルゲニレンまたは

iiii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_a が $-O-(G_a)-$ または $-S-(G_a)-$ を表わす場合、 W_{1a} は単結合を表わさず、

v) 5 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

7 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを表わし、

8 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{2a} がメチルを表わし、

R^{3a} が水素原子を表わし、

R^{4a} が水素原子を表わし、

R^{5a} が水素原子を表わし、

$-Y_a-M_a-Z_a-W_a-$ が炭素数 1 ~ 3 の

iv) 炭素数 2 ~ 4 のアルキニレンを表わし、

R^{4a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{5a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{8a} は水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキルを表わし、

R^{9a} は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_a は Y_a に結合し、 B_a は Z_a に結合し、

ii) E_a は W_{1a} に結合し、 (G_a) は W_{2a} に結合し、

直鎖状アルキレン基を表わす化合物を除く。))

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩。

2) (G_a) が炭素数 4 ~ 10 の炭素環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環である特許請求の範囲第 1 項記載の化合物。

3) (G_a) がベンゼン環またはナフタレン環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されているベンゼン環またはナフタレン環である特許請求の範囲第 2 項記載の化合物。

4) Z_a が単結合である特許請求の範囲第 3 項記載の化合物。

5) 化合物が、

4-グアジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒ

ドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) ブチル チオエーテル、

4-グアニジノフェニル 2-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エトキシ] フェニル] エチル チオエーテル、

3-グアニジノフェニル 2-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エトキシ] フェニル] エチル チオエーテル、

4-グアニジノフェニル 3-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロピル エーテル、

3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b]

ビラン-2-イル) ブトキシ] フェニル] エチル エーテル、

4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) ブトキシ] フェニル] エチル エーテル、

3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) ブトキシ] フェニル] エチル チオエーテル、

4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) ブトキシ] フェニル] エチル チオエーテル、または

4-グアニジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-

イル) -n-ヘキシル チオエーテル

である特許請求の範囲第4項記載の化合物。

6) Z_a が $-OCO-$ または $-COO-$ である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

7) 化合物が

2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エチル 4-グアニジノメチルベンゾエート、

2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2-b] ビラン-2-イル) エチル 4-グアニジノベンゾエート、または

2-エトキシカルボニル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エチル エーテル

である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

8) Z_a が $\begin{array}{c} R^{9a} \\ | \\ -NCO- \end{array}$ または $\begin{array}{c} R^{9a} \\ | \\ -CON- \end{array}$ である特許請求の範囲第3項記載の化合物。

9) 化合物が

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エチル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エチル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エトキシ] フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ビラン-2-イル) エト

キシ] フェニル] -4-グアニジノシンナムアミド、

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[3-トリフルオロメチル-4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチルチオ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5,

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[3-トリフルオロメチル-4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5,

7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド、

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-3-グアニジノベンズアミド、

N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,

2-b] ビラン-2-イル) エトキシ] フェニル]
-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(2, 5-ジメチル-6-ヒ
ドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト
[1, 2-b] ビラン-2-イル) プトキシ] フェ
ニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(2, 5-ジメチル-6-ヒ
ドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト
[1, 2-b] ビラン-2-イル) プチルチオ]
フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(2, 5-ジメチル-6-ヒ
ドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト
[1, 2-b] ビラン-2-イル) エチルチオ]
フェニル]-4-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[2-(2, 5-ジメチル-6-ヒ
ドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト
[1, 2-b] ビラン-2-イル) エチルチオ]
フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H

-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2-イル) プト
キシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4
-グアニジノベンズアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2-イル) プト
キシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4
-グアニジノシンナムアミド、

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2-イル) プト
キシ] フェニル]-3-グアニジノ-5-エトキ
シカルボニルベンズアミド、または

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5,
7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H
-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2-イル) プチ
ルチオ] フェニル]-3-グアニジノ-5-エト
キシカルボニルベンズアミド

である特許請求の範囲第8項記載の化合物。

10) Z_a が-O-である特許請求の範囲第3項

記載の化合物。

11) 化合物が

4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキ
シ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2
-イル) エチル エーテル、

4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキ
シ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b] ビラン-2
-イル) プチル エーテル、

2-トリフルオロメチル-4-グアニジノフェ
ニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[1, 2-b] ビラン-2-イル) プチル エー
テル、または

4-グアニジノフェニル 2-(2, 5-ジメ
チル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H
-ナフト[1, 2-b] ビラン-2-イル) エチ
ル エーテル

である特許請求の範囲第10項記載の化合物。

12) Z_a が-NHCONH-である特許請求の
範囲第3項記載の化合物。

13) G_a が炭素数4~7のシクロアルカン環
または1個から3個の炭素数1~4のアルキル、
炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、
-COOR^{7a}で示される基、トリハロメチルまた
はアセトアミド基で置換されている炭素数4~7
のシクロアルカン環である特許請求の範囲第2項
記載の化合物。

14) G_a が炭素数4~10の複素環または1個
から3個の炭素数1~4のアルキル、炭素数1~
4のアルコキシ、ハロゲン、-COOR^{7a}で示さ
れる基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で
置換されている炭素数4~10の複素環である特
許請求の範囲第1項記載の化合物。

15) A_a が単結合である特許請求の範囲第1項
記載の化合物。

16) 化合物が

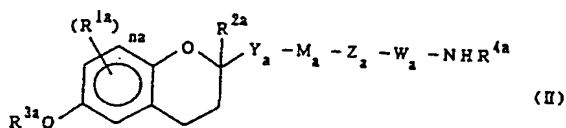
1-アミノ-3-[2-(6-ヒドロキシ-2,
5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-

2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)
エチル]グアニジン、または

1-アミノ-3-[4-(6-ヒドロキシ-2,
5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-
2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)
ブチル]グアニジン

である特許請求の範囲第15項記載の化合物。

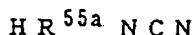
17) i) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

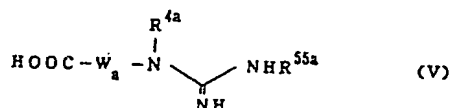
で示される化合物と、

一般式



(式中、 R^{55a} は水素原子または炭素数1~4のアルキルを表わす。)

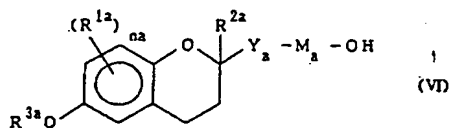
で示される化合物を反応させるか、



(式中、 W_1 と R^{4a} は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わし、 R^{55a} は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すか、あるいは

iv) 一般式

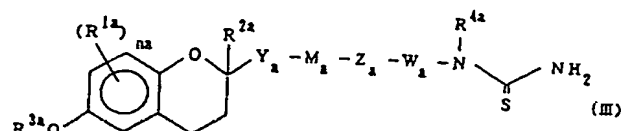


(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、

一般式

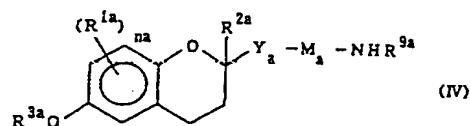
ii) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物とハロゲン化メチル、続いてヒドラジンを反応させるか、

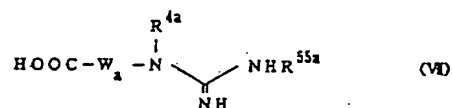
iii) 一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、

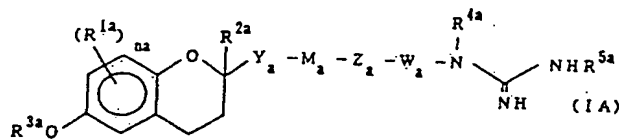
一般式



(式中、 W_1 と R^{4a} は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わし、 R^{55a} は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をエステル化反応を付すことを特徴とする、

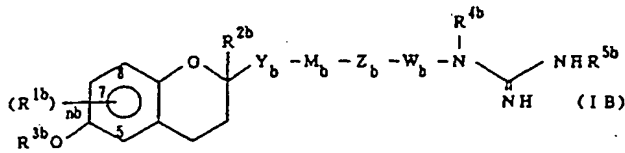
一般式



(式中、すべての記号は特許請求の範囲第1項記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物の製造方法。

18) 一般式



(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒に炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数2～4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_b は1～3の整数を表わし、

Y_b は炭素数1～7のアルキレン、炭素数2～7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニレンを表わし、

M_b は i) 単結合または

ii) $-D_b-B_b-$ で示される基を表わし、

A_b は i) 単結合または

ii) $-E_b-(G_b)-$ で示される基を表わし、

E_b は i) 単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

(G_b) は炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なってもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数1～4のアルキレン、

iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

iv) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

R^{4b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{5b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまた

D_b は i) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_b は i) 炭素数1～4のアルキレン基または

ii) で示される基を表わし、

Z_b は i) 単結合、

ii) $-O-C(=O)-$ 、

iii) $-C(=O)-N(R^{9b})-$ 、

iv) $-C(=O)-O-$ 、

v) $-N(R^{9b})-C(=O)-$ 、

vi) $-O-$ または

vii) $-N(R^{9b})-C(=O)-N(R^{9b})-$ を表わし、

W_b は $-W_{1b}-A_b-W_{2b}-$ で示される基を表わし、

はアミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{8b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に結合し、

ii) E_b は W_{1b} に結合し、 (G_b) は W_{2b} に結合し、

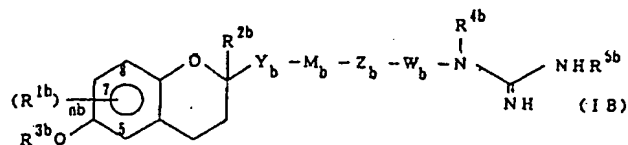
iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_b が $-O-(G_b)-$ または $-S-(G_b)-$ を表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさな

い。)

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

19) 一般式



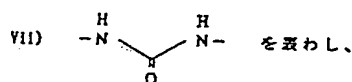
(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒に炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたは炭素数1～4のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数2～4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

$n b$ は1～3の整数を表わし、

Y_b は炭素数1～7のアルキレン、炭素数2～

vi) $-O-$ または

W_b は $-W_{1b}-A_b-W_{2b}-$ で示される基を表わし、

A_b は i) 単結合または

ii) $-E_b-(G_b)-$ で示される基を表わし、

E_b は i) 単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

(G_b) は炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なってもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数1～4のアルキレン、

iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニレンを表わし、

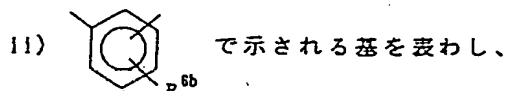
M_b は i) 単結合または

ii) $-D_b-B_b-$ で示される基を表わし、

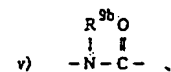
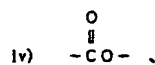
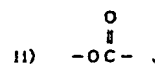
D_b は i) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_b は i) 炭素数1～4のアルキレン基または



Z_b は i) 単結合、



iv) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

R^{4b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{5b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{8b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に結合し、

ii) E_b は W_{1b} に結合し、 (G_b) は W_{2b} に結合し、

[(i)] アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_b が $-O-\text{C}_b-$ または $-S-\text{C}_b-$ を表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさない。))

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗酸化剤。

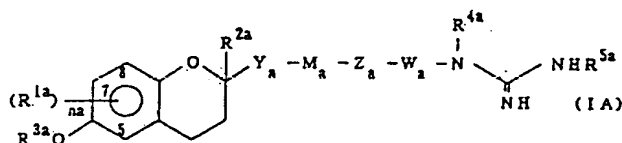
3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は医薬として有用なベンゾピラン誘導体に関する。

さらに詳しくは、本発明は

1) 一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

化剤に関する。

[発明の背景]

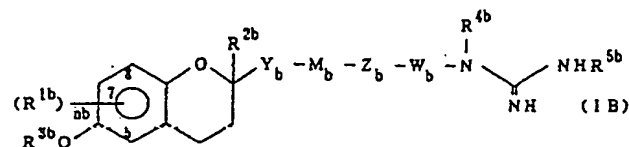
1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合物を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Bio., 72, 599 (1912)]。これはアミノ酸と糖との反応によるものであり、その後この反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモグロビンの小成分である HbA1c が糖尿病患者において増加することを報告した [Rahbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296 (1968)]。後にこの HbA1c の化学構造は β 鎖 N 末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig, R.J., Blobstein, S.H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、およびこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で

で示されるベンゾピラン誘導体およびその酸付加塩、

2) それらの製造方法、および

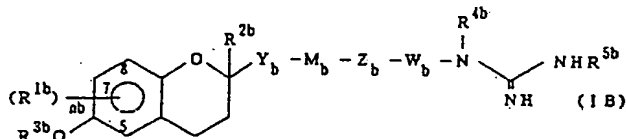
3) (IA) で示される化合物を含む、一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤、および

4) (IA) で示される化合物を含む、一般式



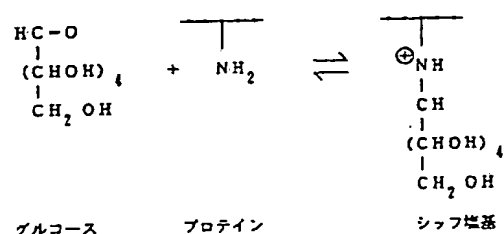
(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)

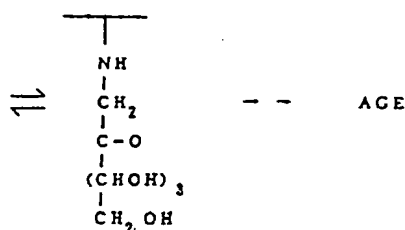
で示される化合物を有効成分として含有する抗酸

起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行するとタンパク質は架橋重合 [この重合物を進行したグリコシル化生成物 (AGE と略記する。)] という。] し、その溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

AGE 生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウンリー (Brownlee) らによると以下の通りである (Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986))。





アマドリ転位生成物

メイラード反応は健康人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており [Monnier, V. M. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D.C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している [Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注

リジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎糸球体基底膜、皮膚腱などでグルコースとの結合物の存在が見い出されており [Monnier, V. M., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると考えられている [Rosenburg, H., Modrak, J. B., Hassing, J. M., Alturk, V. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498 (1979)]。

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエリンタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。

また、最近の研究では、蛋白のグリコシル化にフリーラジカルが関与している可能性があるということが報告されている [Diabetes & Metabolism

すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現れること [Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内S-H基に酵素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病生白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する [Monnier, V. M. & Cerami, A., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している [Chlou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, V. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem. 256, 5176 (1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンは

(Paris), 14, 25-30 (1988)]。

〔従来の技術〕

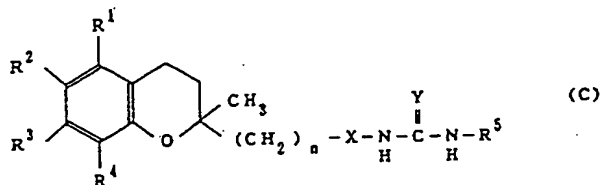
以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウンリーらはアミノグアニジンがインビトロ (in vitro) において、メイラード反応を阻害すること、さらにアミノグアニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁におけるAGE (Advanced Glycosylation End products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合されることを阻止するためであるとしている。

さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基（グアニジノ基に結合したアミノ基）を有する化合物からなる二次グリコシル化最

終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

また、本発明化合物と構造が同じか、あるいは本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、

①特開昭61-260077号明細書に、一般式

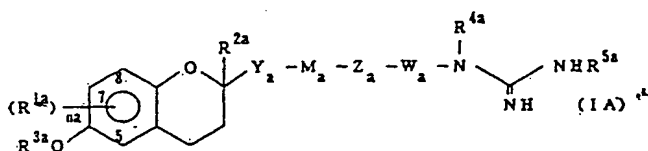


(式中、 R^1 、 R^4 および R^5 はそれぞれ水素原子または低級アルキル基を表わし、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を表わし、 R^3 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を表わし、 X はメチレン基またはカルボニル基を表わし、 Y は硫黄原子またはイミノ基を表わし、 n は0、1または2の整数を表わす。) 示される化合物群が抗消化性潰瘍剤として有用

さらに研究を進めた結果、本発明化合物はメイラード反応阻害作用だけでなく、抗酸化作用をも有するという事も見出した。

従って本発明は

1) 一般式



(式中、 R^{1a} は水素原子、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒に炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2a} は水素原子、炭素数1~4のアルキルまたは炭素数1~4のアルコキシを表わし、

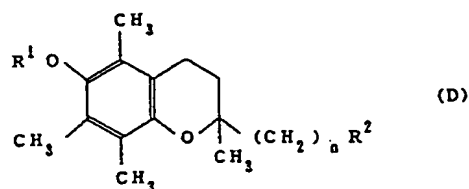
R^{3a} は水素原子、炭素数2~4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n は1~3の整数を表わし、

Y_a は炭素数1~7のアルキレン、炭素数2~

である旨開示されており、

②特開昭62-169726号明細書には、一般式



(式中、 R^1 は水素を表わし、 R^2 は水酸基、グアニジノカルボニル基を表わし、 n は1~3の整数を示す。)

示される化合物群が5-リボキシゲナーゼ阻害剤として有用である旨開示されている。

[発明の開示]

本発明者らは、メイラード反応に対して優れた抑制作用を有し、かつ安全性の高い化合物を探索しており、すでにアミノグアニジン誘導体の出願(特願昭63-101365号参照)等を行なっている。そして、最近の研究により、アミノグアニジン誘導体にクロマン骨格を導入した本発明化合物もまたその目標を達成することを見出した。また、

7のアルケニレンまたは炭素数2~7のアルキニレンを表わし、

M_a は 1) 単結合または

ii) $-D_a-B_a-$ で示される基を表わし、

D_a は i) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_a は 1) 炭素数1~4のアルキレン基または

ii) で示される基を表わし、

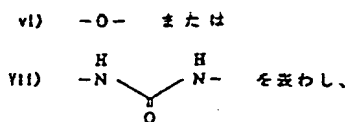
Z_a は 1) 単結合、

ii) $-OC(=O)-$ 、

iii) $-C(=O)NR^{3a}-$ 、

iv) $-CO(=O)-$ 、

v) $-N(R^{3a})C(=O)-$ 、



W_a は $-W_{1a}-A_a-W_{2a}-$ で示される基を表わし、

A_a は 1) 単結合または

ii) $-E_a-\textcircled{G_a}-$ で示される基を表わし、

E_a は 1) 単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

$\textcircled{G_a}$ は炭素数 4～10 の炭素環あるいは複素環、または 1 個から 3 個の炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4～10 の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1a} と W_{2a} は同じでも異なってもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数 1～4 のアルキレン、

iii) 炭素数 2～4 のアルケニレンまたは

iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_a が $-O-\textcircled{G_a}-$ または $-S-\textcircled{G_a}-$ を表わす場合、 W_{1a} は単結合を表わさず、

v) 5 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを表わし、

7 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子、炭素数 1～4 のアルキルまたは炭素数 1～4 のアルコキシを表わし、

8 位の炭素原子に置換している R^{1a} が水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを表わし、

R^{2a} がメチルを表わし、

R^{3a} が水素原子を表わし、

R^{4a} が水素原子を表わし、

R^{5a} が水素原子を表わし、

$-Y_a-M_a-Z_a-W_a-$ が炭素数 1～3 の

iv) 炭素数 2～4 のアルキニレンを表わし、

R^{4a} は水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを表わし、

R^{5a} は水素原子、炭素数 1～4 のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6a} は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7a} は水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを表わし、

R^{8a} は水素原子または炭素数 1～4 のアルキルを表わし、

R^{9a} は水素原子、炭素数 1～4 のアルキルまたはベンジル基を表わす。

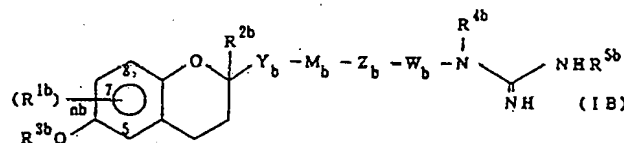
ただし i) D_a は Y_a に結合し、 B_a は Z_a に結合し、

ii) E_a は W_{1a} に結合し、 $\textcircled{G_a}$ は W_{2a} に結合し、

直鎖状アルキレン基を表わす化合物を除く。) で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩、

2) それらの製造方法、

3) 一般式



(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 1～4 のアルコキシ、または 7 位と 8 位の炭素原子と一緒に炭素数 6 の炭素環を表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数 1～4 のアルキルまたは炭素数 1～4 のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数 2～4 のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_b は 1～3 の整数を表わし、

Y_b は炭素数 1～7 のアルキレン、炭素数 2～

7のアルケニレンまたは炭素数2～7のアルキニレンを表わし、

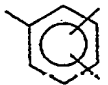
M_b は 1) 単結合または

ii) $-D_b-B_b-$ で示される基を表わし、

D_b は 1) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_b は 1) 炭素数1～4のアルキレン基または

ii)  で示される基を表わし、

Z_b は 1) 単結合、

ii) $-OC(=O)-$ 、

iii) $-OR^{5b}-CN-$ 、

iv) $-CO(=O)-$ 、

v) $-N(R^{6b})-C(=O)-$ 、

1v) 炭素数2～4のアルキニレンを表わし、

R^{4b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{5b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

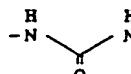
R^{8b} は水素原子または炭素数1～4のアルキルを表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまたはベンジル基を表わす。

ただし i) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に結合し、

ii) E_b は W_{1b} に結合し、 G_b は W_{2b} に結合し、

vi) $-O-$ または

vii)  を表わし、

W_b は $-W_{1b}-A_b-W_{2b}-$ で示される基を表わし、

A_b は 1) 単結合または

ii) $-E_b-G_b-$ で示される基を表わし、

E_b は 1) 単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

G_b は炭素数4～10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4～10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なっていてもよく、

i) 単結合、

ii) 炭素数1～4のアルキレン、

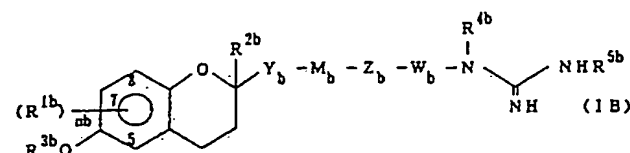
iii) 炭素数2～4のアルケニレンまたは

iiii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

1v) A_b が $-O-G_b-$ または $-S-G_b-$ を表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさない。))

で示されるベンゾピラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤、および

4) 一般式



(式中、 R^{1b} は水素原子、炭素数1～4のアルキル、炭素数1～4のアルコキシ、または7位と8位の炭素原子と一緒に炭素数6の炭素環を表わし、

R^{2b} は水素原子、炭素数1～4のアルキルまた

は炭素数1~4のアルコキシを表わし、

R^{3b} は水素原子、炭素数2~4のアシルまたはベンゾイルを表わし、

n_b は1~3の整数を表わし、

Y_b は炭素数1~7のアルキレン、炭素数2~7のアルケニレンまたは炭素数2~7のアルキニレンを表わし、


M_b は 1)単結合または

ii) $-D_b - B_b -$ で示される基を表わし、

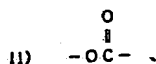
D_b は 1) $-O-$ または

ii) $-S-$ を表わし、

B_b は 1)炭素数1~4のアルキレン基または

ii)  で示される基を表わし、

Z_b は 1)単結合、



10の炭素環あるいは複素環を表わし、

W_{1b} と W_{2b} は同じでも異なってもよく、

i)単結合、

ii)炭素数1~4のアルキレン、

iii)炭素数2~4のアルケニレンまたは

iv)炭素数2~4のアルキニレンを表わし、

R^{4b} は水素原子または炭素数1~4のアルキルを表わし、

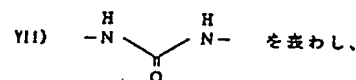
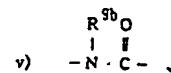
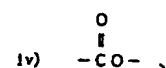
R^{5b} は水素原子、炭素数1~4のアルキルまたはアミノ基を表わし、

R^{6b} は水素原子、炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{8b}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基を表わし、

R^{7b} は水素原子または炭素数1~4のアルキルを表わし、

R^{8b} は水素原子または炭素数1~4のアルキルを表わし、

R^{9b} は水素原子、炭素数1~4のアルキルまた



W_b は $-W_{1b}-A_b-W_{2b}-$ で示される基を表わし、

A_b は 1)単結合または

ii) $-\overset{\text{E}_b}{\text{C}}(\text{G}_b)-$ で示される基を表わし、

E_b は 1)単結合、

ii) $-O-$ または

iii) $-S-$ を表わし、

G_b は炭素数4~10の炭素環あるいは複素環、または1個から3個の炭素数1~4のアルキル、炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、 $-COOR^{7a}$ で示される基、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数4~

はベンジル基を表わす。

ただし i) D_b は Y_b に結合し、 B_b は Z_b に結合し、

ii) E_b は W_{1b} に結合し、 G_b は W_{2b} に結合し、

iii) アルケニレンまたはアルキニレン中の二重結合または三重結合は直接酸素原子に結合せず、

iv) A_b が $-\overset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\text{G}_b-$ または $-\text{S}-\text{G}_b-$ を表わす場合、 W_{1b} は単結合を表わさない。))

で示されるベンゾビラン誘導体またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗酸化剤に関する。

【先行技術との比較】

本発明化合物の一部は、一般式(C)および(D)で示される化合物と構造が類似しているか、または同一である。しかしながら、一般式(C)で示される化合物群は抗消化性潰瘍剤、一般式(D)で示される化合物群は5-リボキシゲナーゼ阻害剤として有用である旨、開示されている。

したがってこれらの薬効および用途からは、本発明化合物がメイラード反応阻害剤作用および抗酸化作用を有するという事は全く予期できない。なお、一般式 (I A) で示される化合物は開示されていない。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびEZ混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

一般式 (I A) および (I B) 中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わす炭素数 1~4 のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。 B_a 、 B_b 、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 1~4 のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

一般式 (I A) および (I B) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 2~7 のアルケニレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基中に二重結合を 1 または 2 個含んだ基であり、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 2~4 のアルケニレン基とは、ビニレン、プロベニレン、1-ブテニレン、1,3-ブタジエニレン基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I A) および (I B) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 2~7 のアルキニレン基とは、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わす炭素数 1~4 のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。

R^{1a} および R^{1b} が 7 位と 8 位の炭素原子と一緒に表わす炭素数 6 の炭素環とは、ベンゼン環およびこれらの一部または全部が飽和している環であり、いずれの環も好ましい。また R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{8a} および R^{8b} は水素原子も好ましく、 R^{9a} および R^{9b} は水素原子またはベンジルも好ましい。

一般式 (I A) および (I B) 中、 R^{3a} および R^{3b} が表わす炭素数 2~4 のアシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびこれらの異性体基であり、いずれの基も好ましい。 R^{3a} および R^{3b} は水素原子およびベンゾイル基も好ましい。 R^{5a} および R^{5b} は水素原子もアミノ基も好ましい。

一般式 (I A) および (I B) 中、 Y_a および Y_b が表わす炭素数 1~7 のアルキレン基とは、

エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン基およびこれらの異性体基中に三重結合を 1 または 2 個含んだ基であり、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} が表わす炭素数 2~4 のアルキニレン基とは、エチニレン、プロビニレン、1-ブチニレン、1,3-ブタジエニレン基およびこれらの異性体基である。

一般式 (I A) および (I B) 中、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 G_a および G_b 中の置換基が表わすトリハロメチル基とは、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル、トリヨードメチル基であり、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、いずれも好ましい。また、 R^{6a} および R^{6b} は水素原子、アセトアミド基も好ましく、 G_a および G_b 中の置換基はアセトアミド基も好ましく、 G_a および G_b は無置換の炭素環または複素環も好ましい。

一般式 (I A) および (I B) 中、 G_a および G_b が表わす炭素数 4~10 の炭素環とは、一部

あるいは全部が飽和していてもよい、単環もしくは二環の芳香族環をいう。これらの環としては、例えばベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン環およびこれらの一部または全部が飽和している環である。好ましくはベンゼン環、ナフタレン環および炭素数4～7のシクロアルカン環であり、より好ましくはベンゼン環およびシクロヘキサン環である。

一般式 (I A) および (I B) 中、 $\textcircled{G_a}$ および $\textcircled{G_b}$ が表わす炭素数4～10の複素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい単環もしくは二環の複素環をいう。

これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ビリジン、ピリダジン、ビリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾ

リン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

また A_a 、 A_b 、 W_{1a} 、 W_{1b} 、 W_{2a} および W_{2b} は単結合も好ましい。

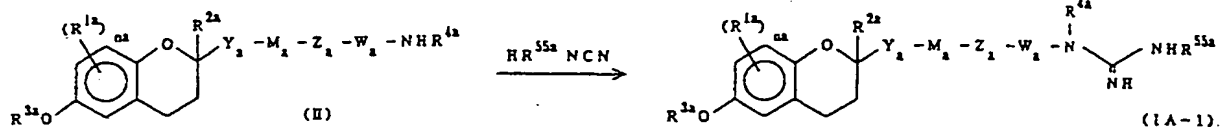
一般式 (I A) および (I B) で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式 (I A) および (I B) で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

〔本発明化合物の製造方法〕

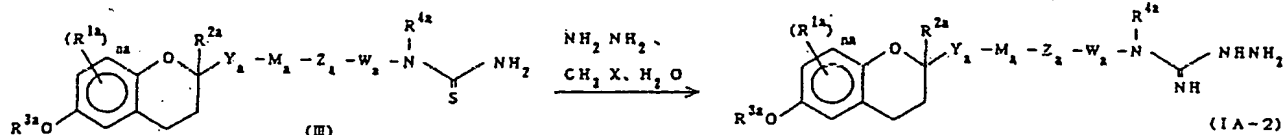
一般式 (I A) で示される本発明化合物は、以下に示す経路を用いて製造することができる。

また、一般式 (I B) で示される本発明化合物も一般式 (I A) の化合物と同様の経路により製造することができる。

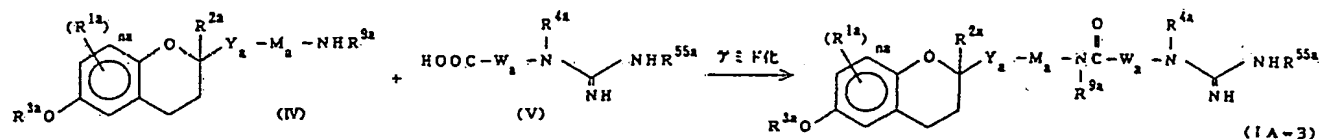
経路 1 :



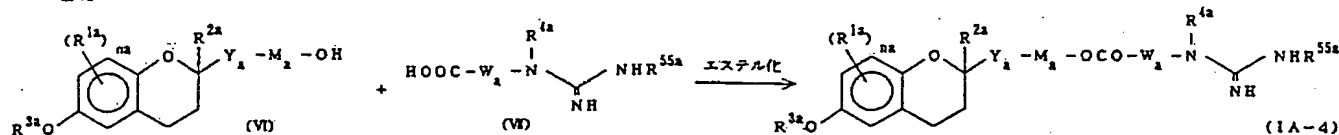
経路 2 :



経路 3 :



経路 4 :



(式中、R^{55a} は水素原子または炭素数 1~4 のアルキル基を表わし、X は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

経路 1 は、例えば不活性有機溶媒(エタノール、メタノール等)中で行なわれる。

経路 2 は、例えば不活性有機溶媒(エタノール、メタノール等)中、ハロゲン化メチル(ヨウ化メチル等)を反応させた後、ヒドラジンを反応させることにより行なわれる。

経路 3 はアミド化である。例えば、

(I) 不活性有機溶媒(塩化メチレン、トルエン等)中、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)または 2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨージドおよび三級アミン(トリエチルアミン等)を用いて 0℃~50℃の温度で反応させるか、

(II) 不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、トルエン等)中、一般式(V)の酸に相当する酸クロライドを一般式(IV)で示される所望のアミンを-10℃~40℃の温度

で反応させるか、

(III) 不活性溶媒(ジメチルホルムアミド)中、シュウ酸塩化物により一般式(V)の酸を相当する活性エステル体にし、これを一般式(IV)で示される所望のアミンと-20℃~0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

経路 4 はエステル化である。例えば、

(I) 不活性溶媒(ジメチルホルムアミド(DMF)等)中、DCC、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下、0℃~50℃の温度で行なうか、

(II) 不活性溶媒(DMF等)中、一般式(VII)の酸に相当する酸クロライドに一般式(VI)で示される所望のアルコールを-10℃~40℃の温度で反応させるか、

(III) 不活性溶媒(DMF等)中、シュウ酸塩化物により一般式(VII)の酸を相当する活性エステル体にし、これを一般式(VI)で示される所望のアルコールと-20℃~0℃の温度で反応させることにより行なわれる。

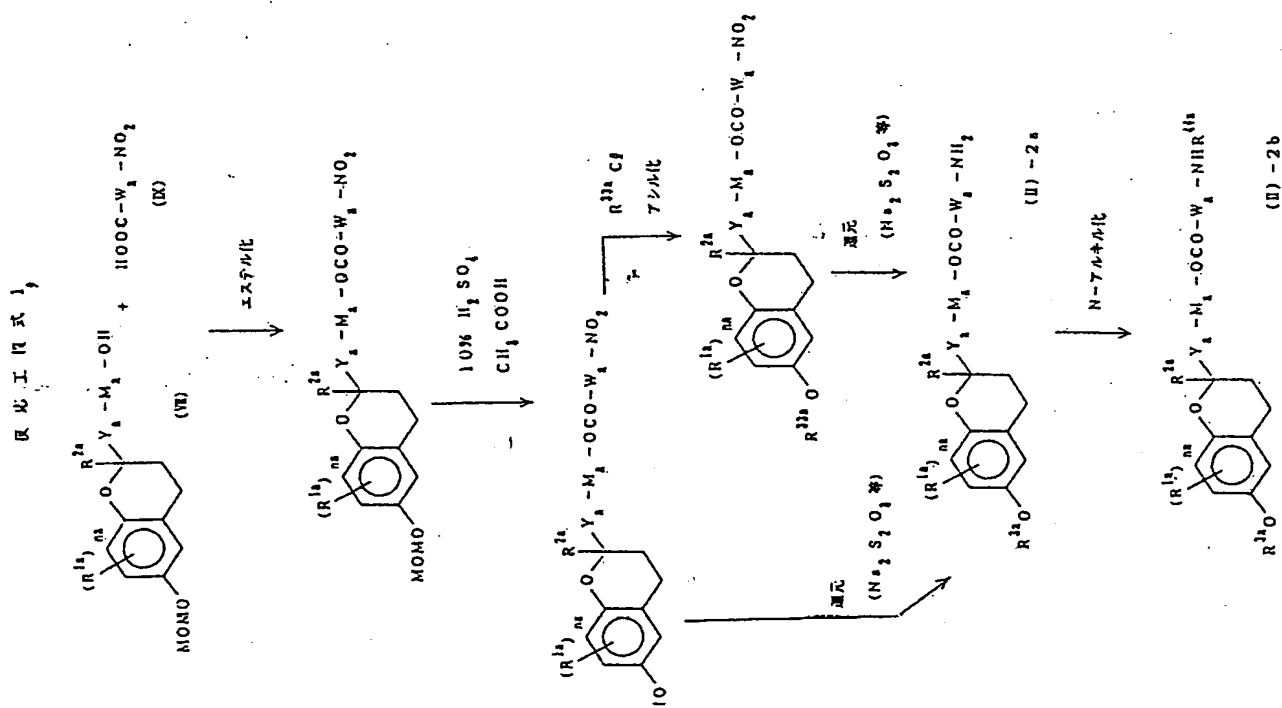
【出発物質】

本発明における一般式(Ⅱ)、(Ⅲ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(Ⅵ)および(Ⅶ)で示される原料化合物は公知であるか、または以下の反応工程式1～12に示す経路により製造することができる。

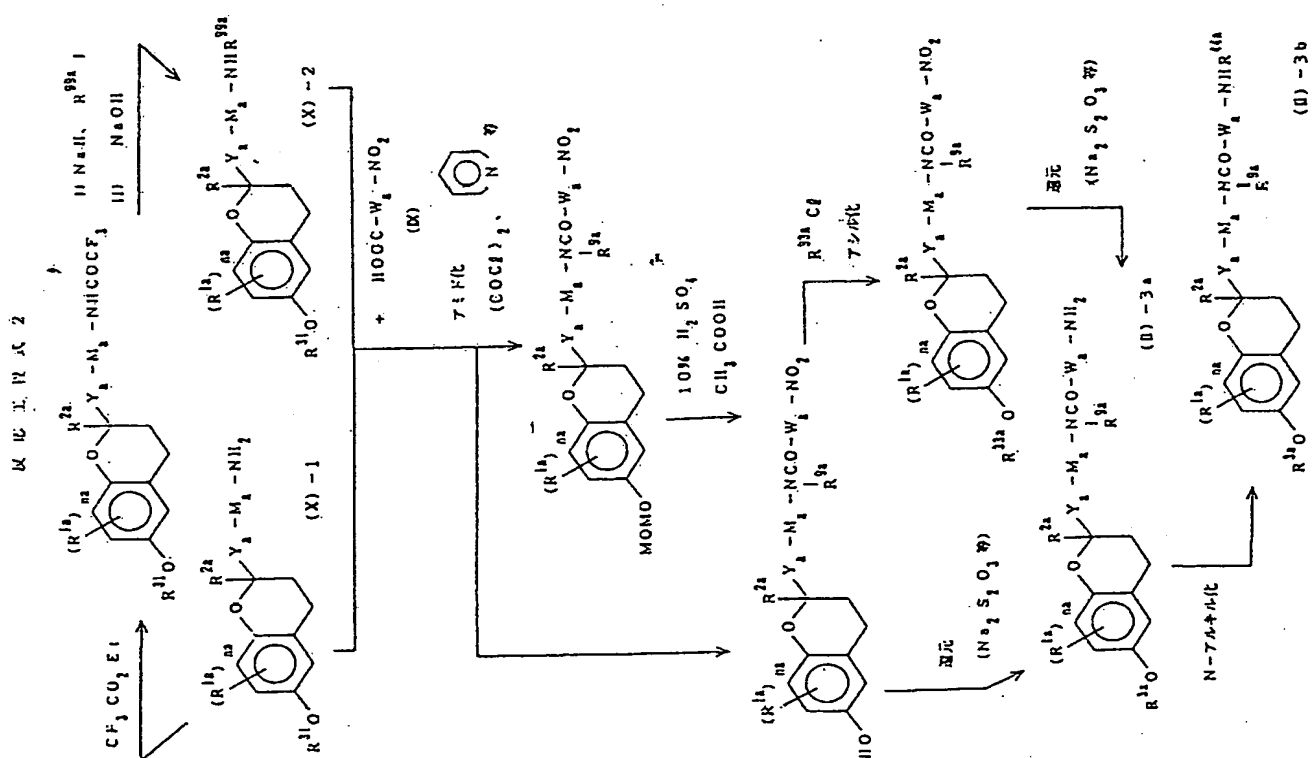
すなわち、一般式(Ⅱ)で示される化合物のうち、

(Ⅱ)-1: M_a と Z_a が単結合を表わし、かつ W_a が単結合、炭素数1～8のアルキレン基、炭素数2～8のアルケニレン基またはアルキニレン基を要せず化合物(Ⅱ)-1は公知であるか、もしくはは公知化合物より、公知の方法で容易に製造することができる、

(Ⅱ)-2: Z_a が $-OCO-$ を表わす化合物
(Ⅱ)-2は、反応工程式1に示す経路で製造することができる。

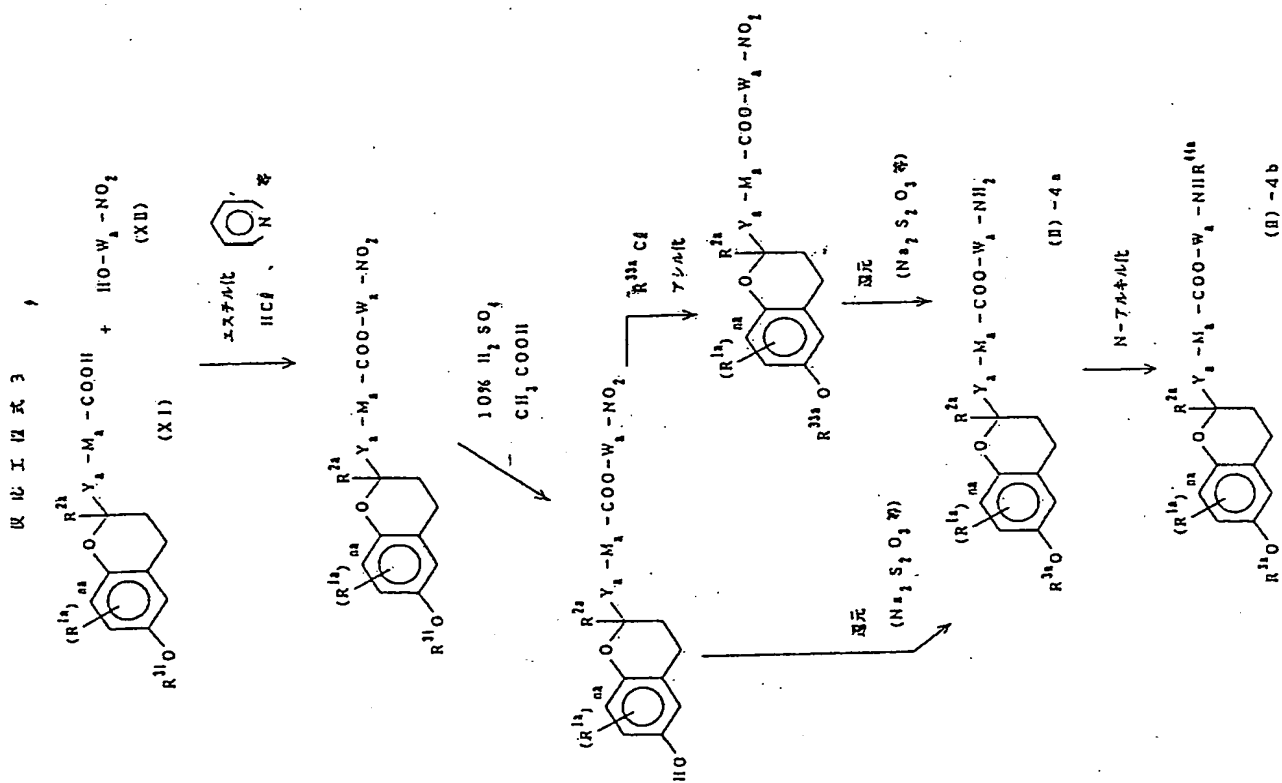


(II) - 3: Z_a が $-NR^{9a}CO-$ を表わす化合物 (II) - 3 は反応工程式 2 に示す経路で製造することができる。



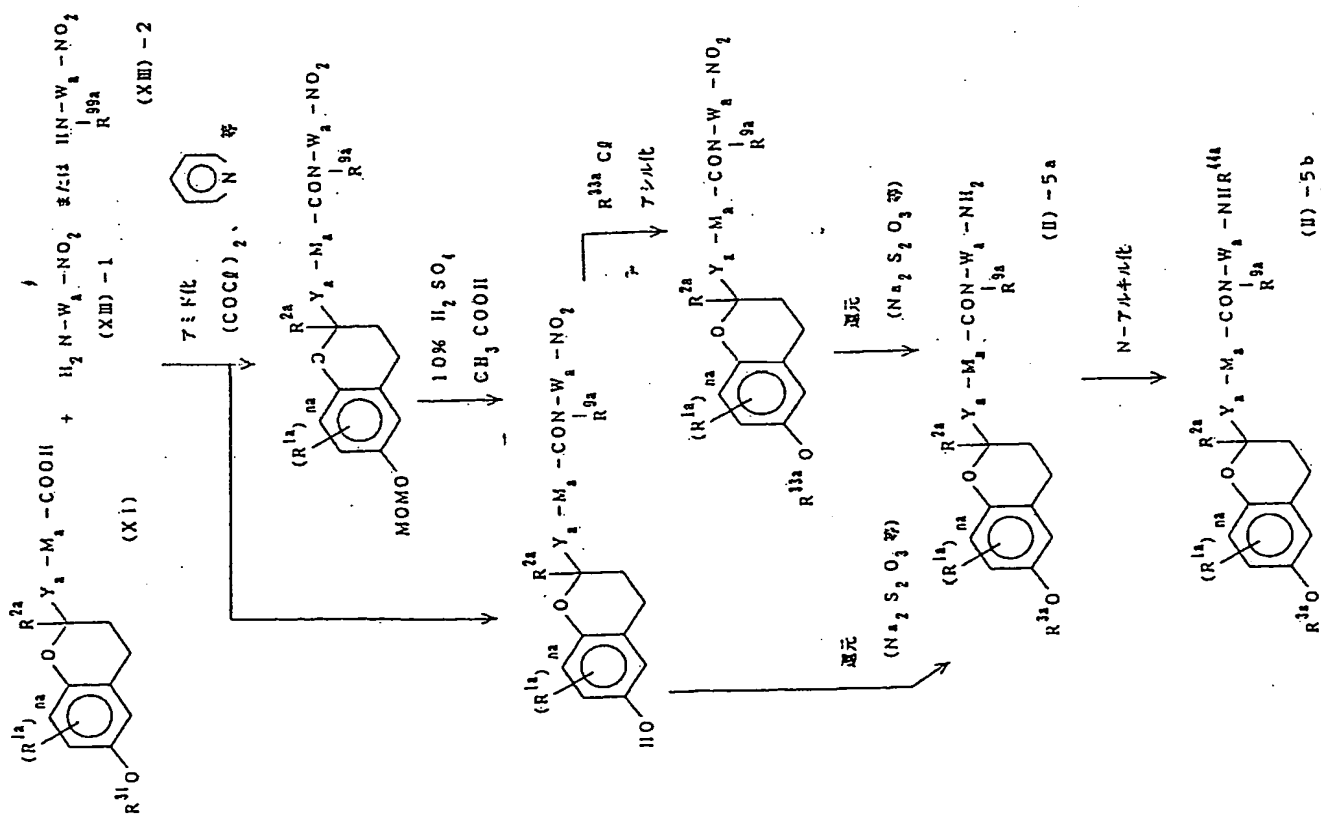
(II) - 4 : Z_a が $-COO-$ を表わす化合物

(II) - 4 は反応工程式 3 に示す経路
で製造することができる。



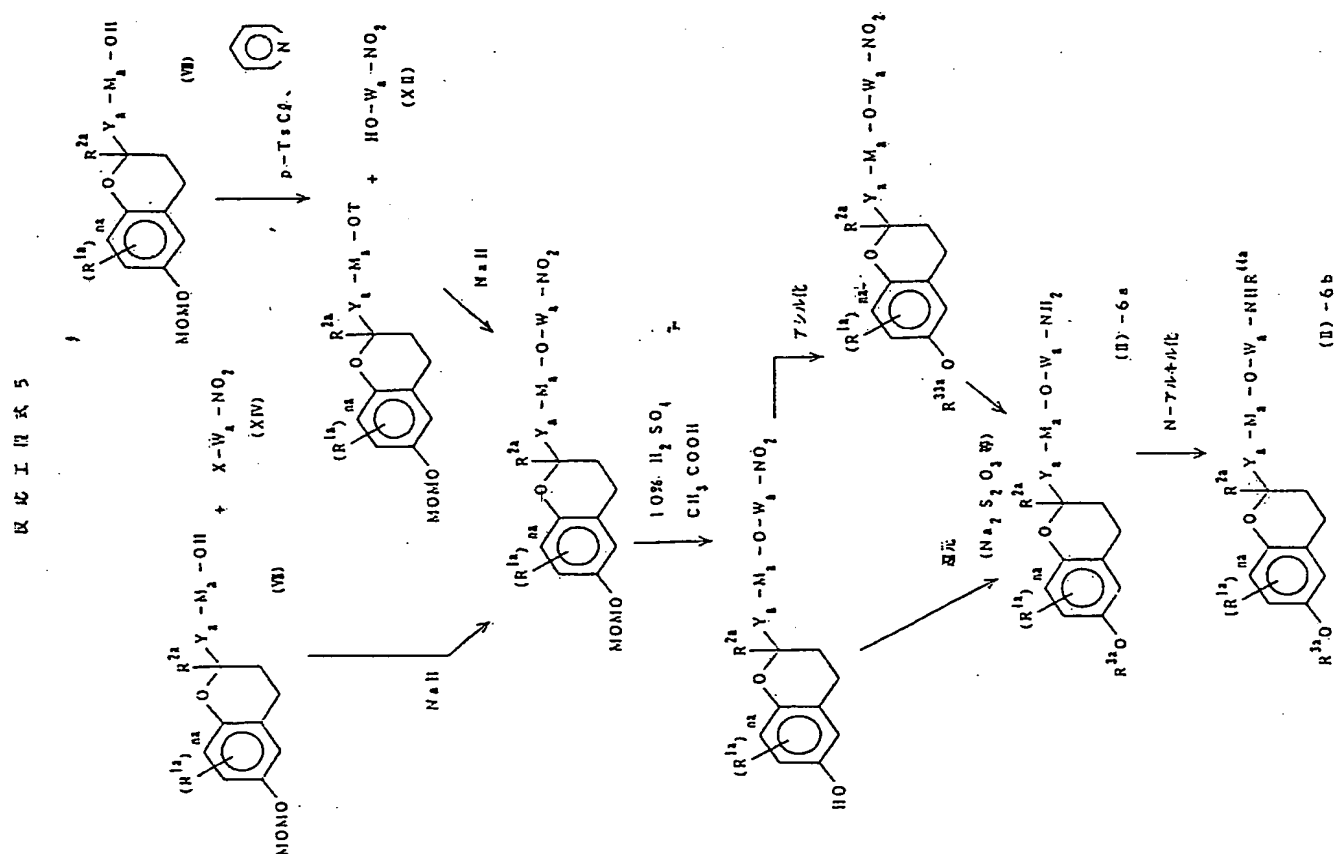
(II) - 5 : Z_a が $-\text{CONR}^{9a}-$ を表わす化合物
 物 (II) - 5 は反応工程式 4 に示す経
 路で製造することができる。

反応工程式 4

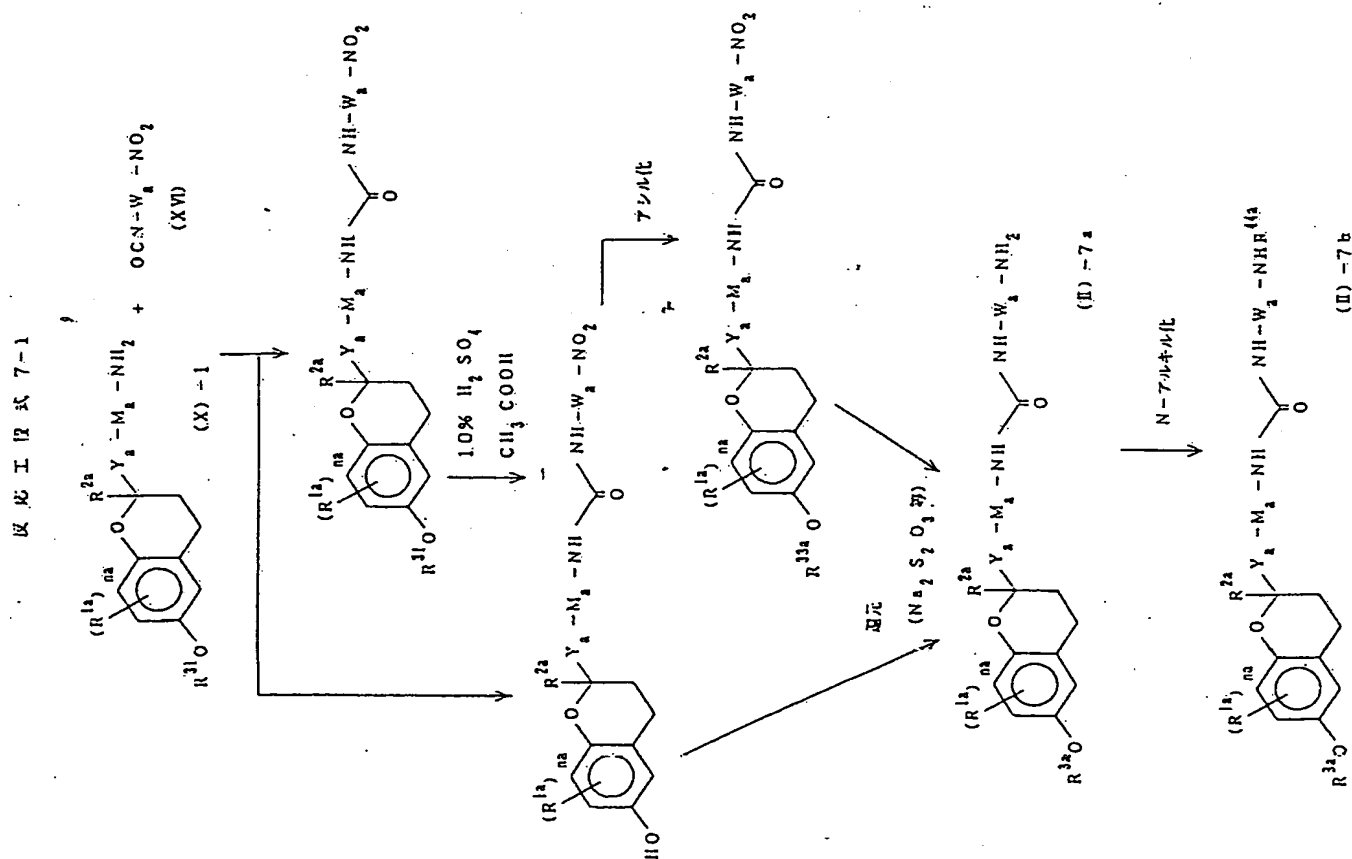


(II) -6: Z_a が -O- を表わす化合物

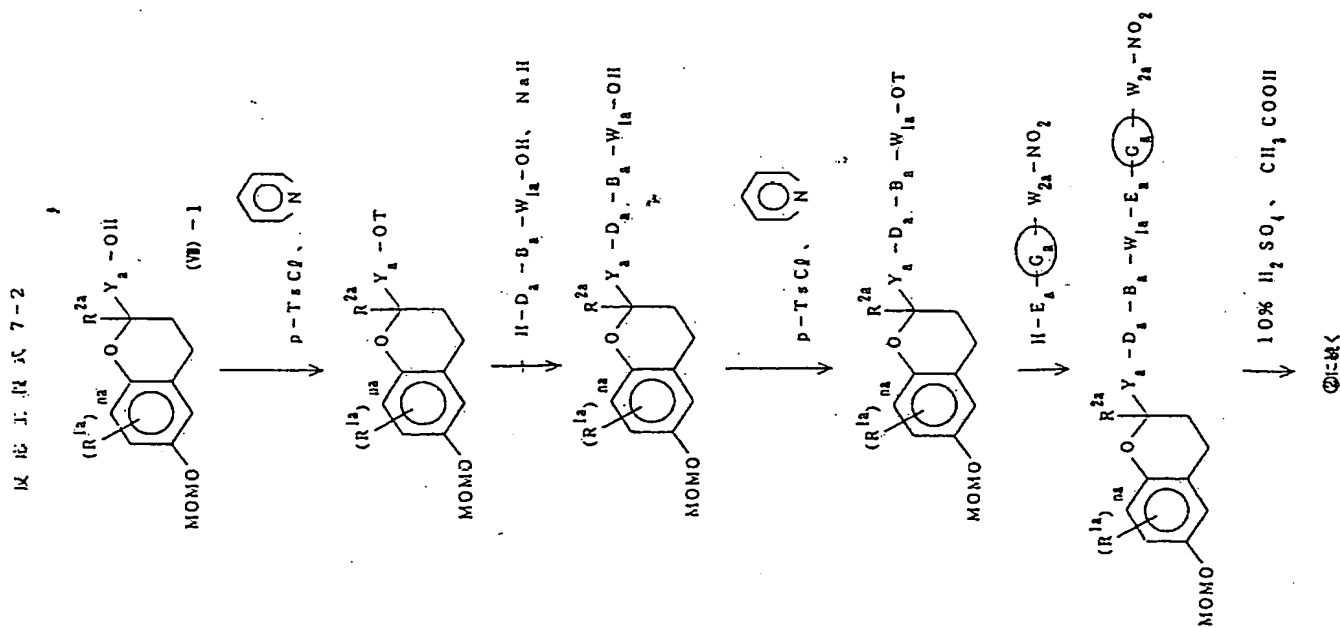
(II) - 6 は反応工程式 5 および 6 に示す経路で製造できる。



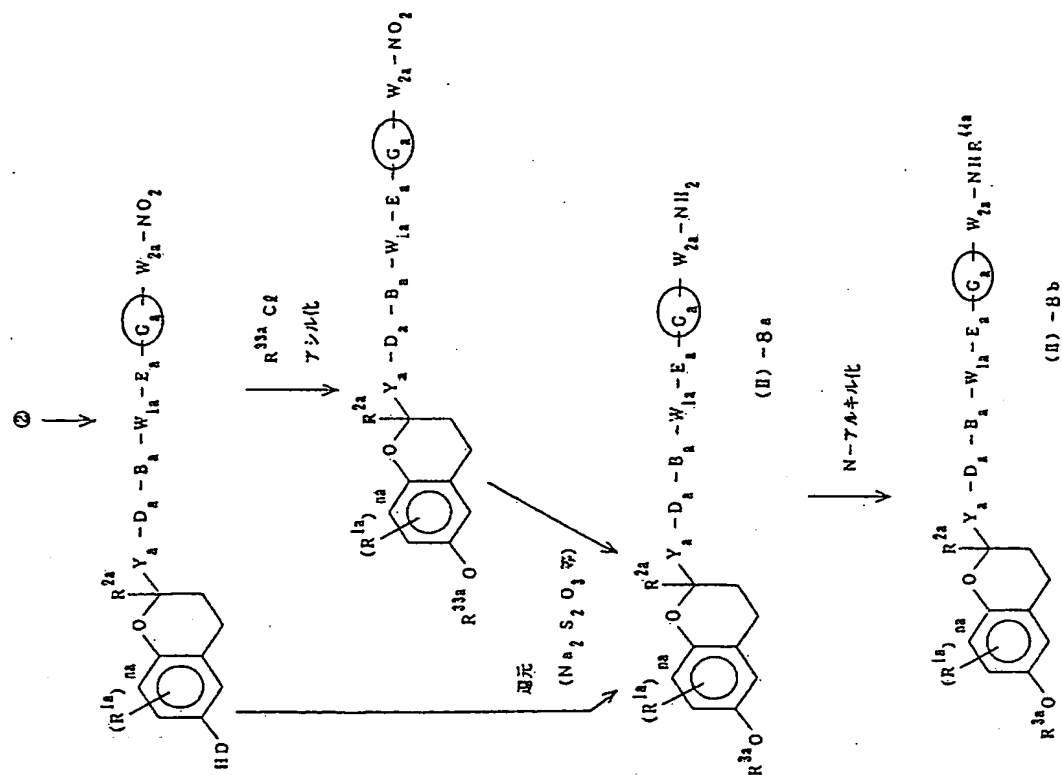
(II) - 7 : Z_a が $-NHCONH-$ を表わす
 化合物 (II) - 7 は反応工程式 7-1
 に示す経路で製造できる。



(II)-8: Z_a が単結合を表わし、 M_a が
 $-D_a-B_a-$ で示される基を表わし、
 A_a が $-E_a-\textcircled{G_a}-$ で示される基を表
 わす化合物 (II)-8 は、反応工程式
 7-2 に示す経路で製造することが
 できる。

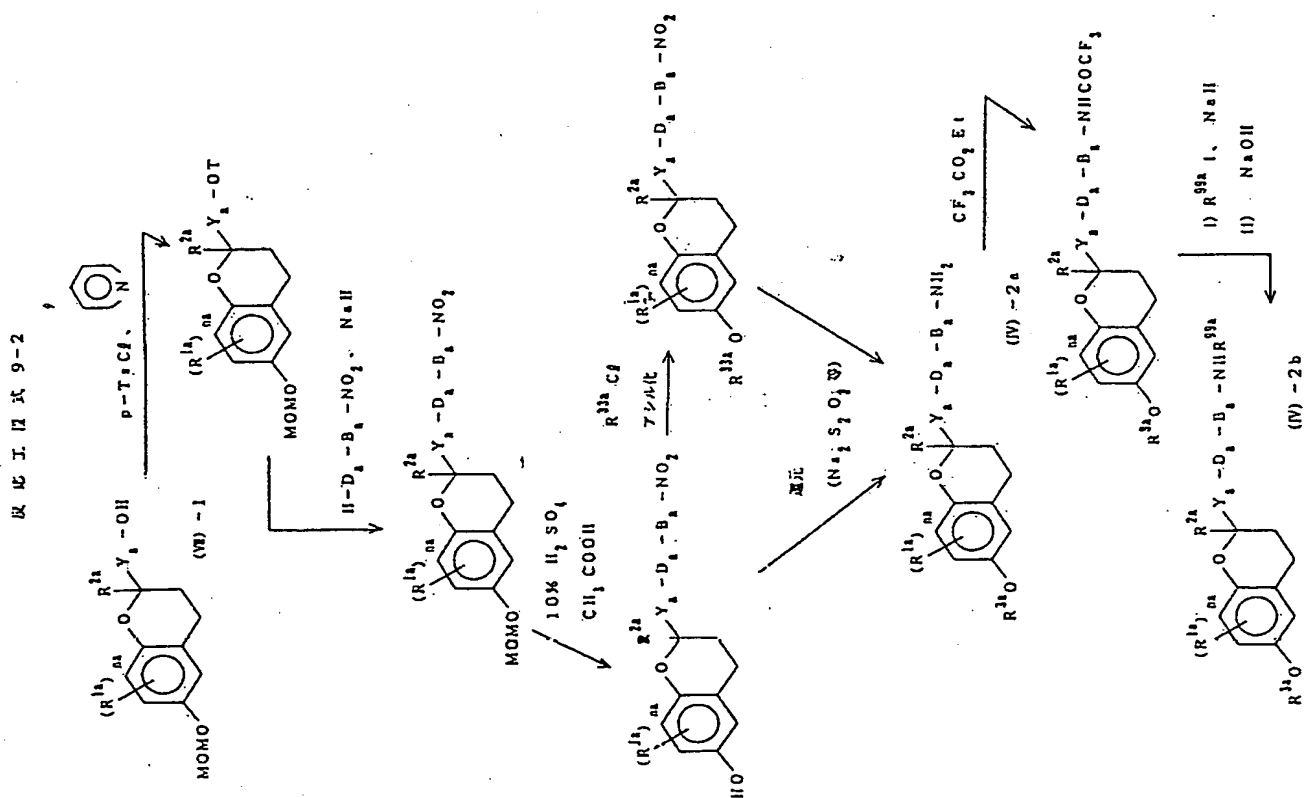


反応工程式 7-2 (続)



一般式 (III) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物から反応工程式 8 に示す経路で製造することができる。

(IV) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (IV) - 2 は反応工程式 9-2 に示す経路で製造することができる。



一般式 (V) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

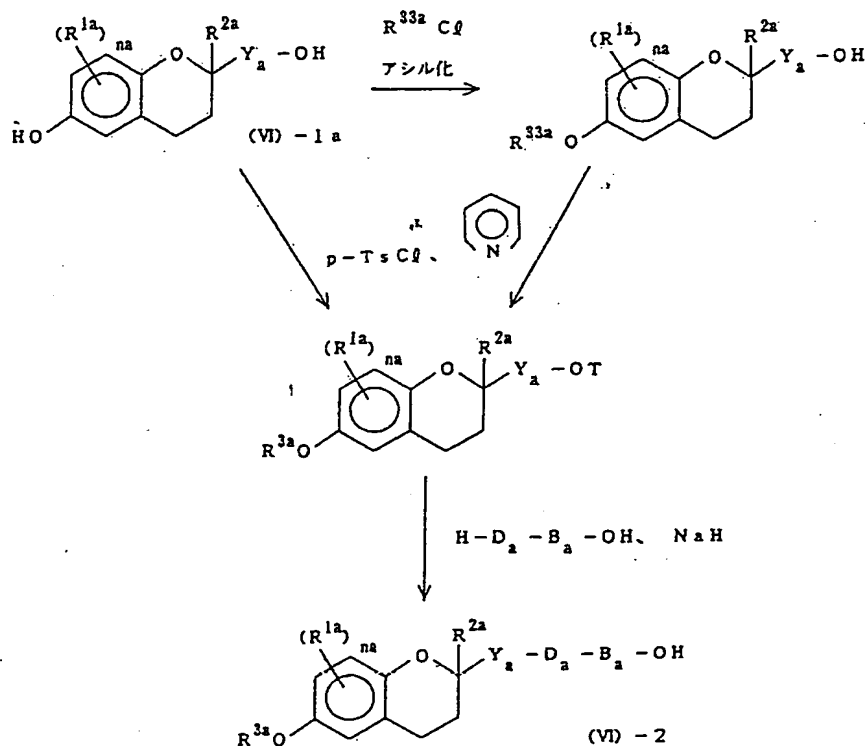
一般式 (VI) で示される化合物のうち、

(VI) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(VI) - 1 は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

(VI) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (VI) - 2 は反応工程式 10 に示す経路で製造することができる。

反応工程式 10



一般式 (Ⅶ) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

一般式 (Ⅶ) で示される化合物のうち、

(Ⅶ) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(Ⅶ) - 1 は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる、

(Ⅶ) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示され

る基を表わす化合物 (Ⅶ) - 2 は反応工程式 10 に示す経路で、アシル化試薬として用いた $R^{33a} Cl$ のかわりに $CH_3 OCH_2 Cl$ を用い、製造することができる。

一般式 (Ⅸ) で示される化合物は公知であるか、

もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

一般式 (X) で示される化合物のうち、

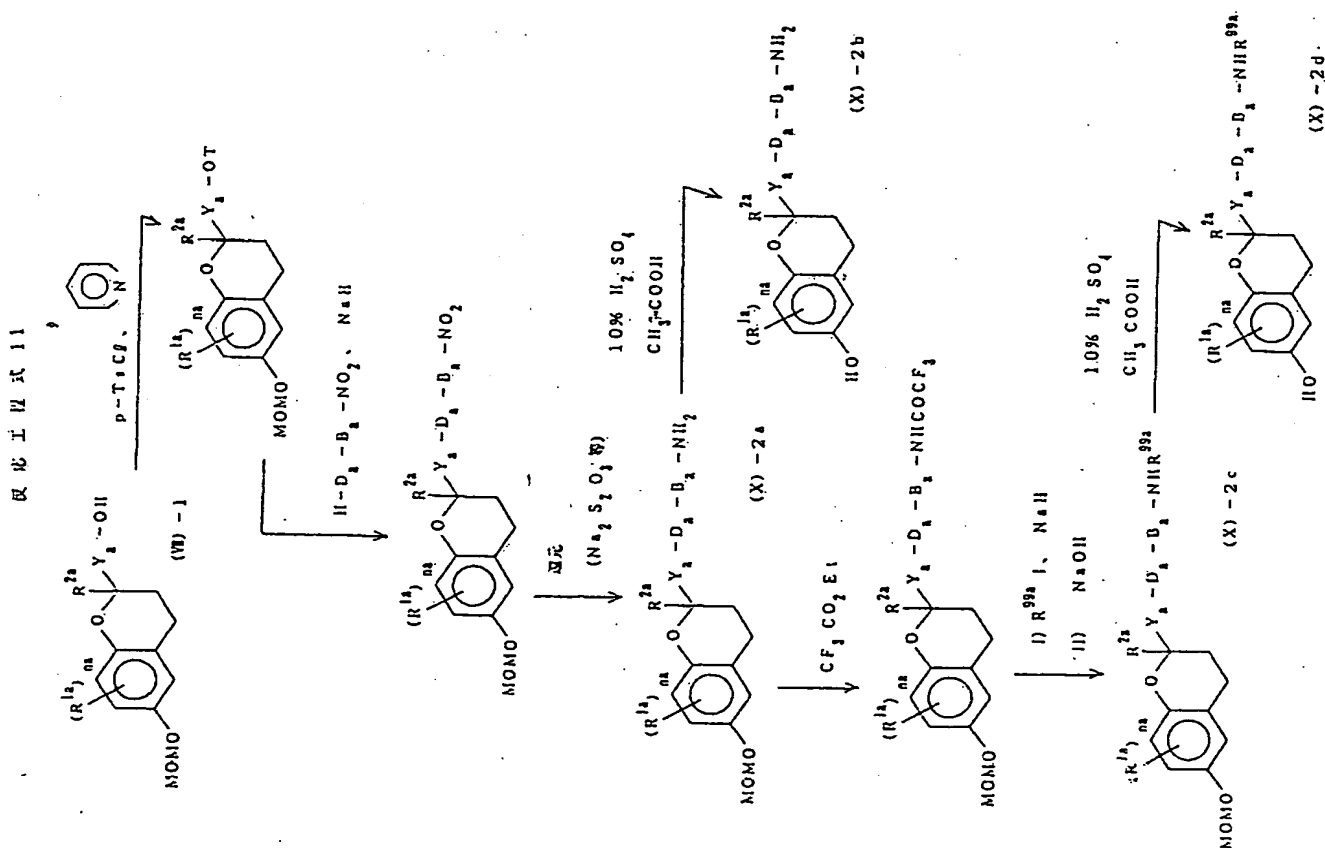
(X) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物

(X) - 1 は公知であるか、もしくは

公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる、

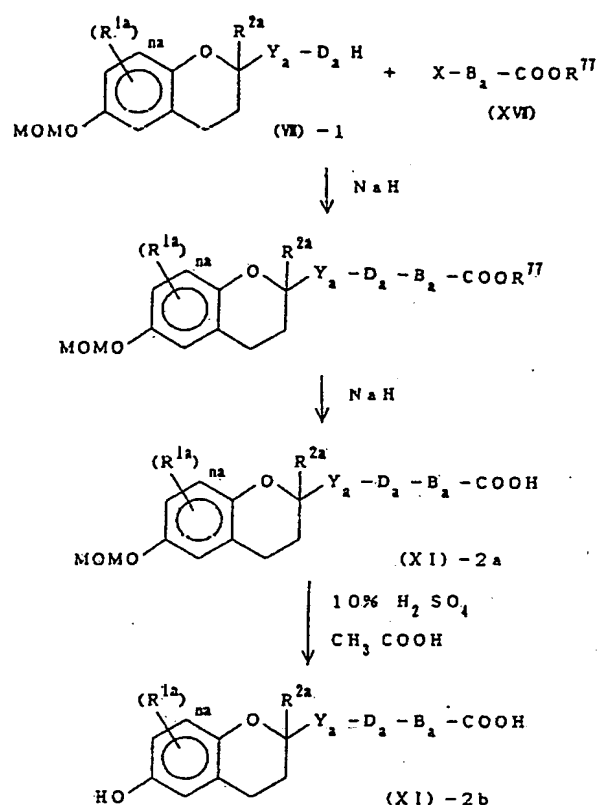
(X) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示され

る基を表わす化合物 (X) - 2 は、反応工程式 11 に示す経路で製造することができる。



反応工程式 12

一般式 (X I) で示される化合物のうち、
 (X I) - 1 : M_a が単結合を表わす化合物
 (X I) - 1 は公知であるか、あるいは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる、
 (X I) - 2 : M_a が式 : $-D_a - B_a -$ で示される基を表わす化合物 (X I) 2 は、反応工程式 12 に示す経路で製造することができる。



一般式 (X II) 、 (X III) 、 (X IV) 、 (X V) 、 (X VI) および (X VII) で示される化合物は公知であるか、もしくは公知化合物より公知の方法で容易に製造することができる。

(前記、反応工程式 1 ~ 12 中、

R^{33a} は、炭素数 2 ~ 4 のアシル基またはベンゾイル基を表わし、

R^{44a} は、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、

R^{31O} は、水酸基またはメトキシメトキシ基を表わし、

MOMO は、メトキシメトキシ基を表わし、

p-TsCl は、p-トルエンスルホニルクロライドを表わし、

T はトシル基を表わし、

R^{17} はメチルまたはエチル基を表わし、

A_{aa} は (i) 単結合または

(ii) $-E_{aa}-\textcircled{G_{33}}-$ で示される基を表わし、

E_{aa} は (i) 単結合、

(ii) $-O-$ または

(iii) $-S-$ を表わし、

$\textcircled{G_{33}}$ は炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環または 1 個から 3 個の炭素数 1 ~ 4 のアルキル、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、ハロゲン、トリハロメチルまたはアセトアミド基で置換されている炭素数 4 ~ 10 の炭素環あるいは複素環を表わし、

DEAD は、ジエチルアゾジカルボキシレートを表わし、

その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、あるいはカラムクロマトグラフィまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

[発明の効果]

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

リゾチームとフルクトースを0.2 Mリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) にそれぞれ10 mg/ml, 100 mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取り出しSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2% Coomassie Brilliant Blue R-250で染色後、デンストメーターにより二量体の生成量を定量した。

本発明化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、 IC_{50} 値を求めた。

(2) 結果を表1に示す。

表 1

| 実施例番号 | IC_{50} 値 (mM) | 実施例番号 | IC_{50} 値 (mM) |
|-------|------------------|--------|------------------|
| 1 (a) | 0.20 | 9 | 0.0062 |
| 1 (d) | 0.34 | 9 (a) | 0.01 |
| 1 (e) | 0.05 | 9 (d) | 0.0054 |
| 1 (h) | 0.053 | 9 (j) | 0.0048 |
| 1 (i) | 0.10 | 9 (l) | 0.0066 |
| 1 (j) | 0.060 | 9 (m) | 0.009 |
| 1 (m) | 0.44 | 10 | 0.075 |
| 2 | 0.45 | 10 (a) | 0.021 |
| 2 (e) | 0.19 | 10 (e) | 0.036 |
| 2 (f) | 0.15 | 12 | 0.2 |
| 3 | 0.36 | 14 | 0.22 |
| 4 | 0.15 | 15 | 0.22 |
| 5 | 0.32 | 17 | 0.013 |
| 5 (b) | 0.074 | 19 | 0.056 |
| 5 (c) | 0.50 | 21 | 0.22 |
| 5 (f) | 0.022 | 22 | 0.048 |
| 7 (a) | 0.20 | 22 (a) | 0.50 |
| 7 (b) | 0.012 | 23 | 0.13 |
| 7 (c) | 0.0048 | 24 | 0.18 |
| 7 (d) | 0.048 | 24 (a) | 0.068 |
| 7 (e) | 0.03 | 26 | 0.27 |
| 7 (f) | 0.018 | 27 | 0.0058 |
| 7 (h) | 0.019 | 27 (b) | 0.19 |
| 7 (k) | 0.012 | 27 (f) | 0.0056 |
| 7 (l) | 0.054 | 28 (c) | 0.0042 |
| 7 (m) | 0.012 | 29 | 0.0075 |
| 7 (n) | 0.01 | 29 (a) | 0.02 |
| 7 (t) | 0.017 | | |
| 8 | 0.3 | | |

本発明化合物の抗酸化作用は以下に述べるような過酸化脂質生成抑制効果を調べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

一晩絶食させた雄性 Sprague Dawley ラットをエーテル麻酔下、氷冷した0.9 %塩化ナトリウム水溶液で門脈より灌流し、肝組織を摘出した。摘出肝を氷冷した1.15%塩化カリウム水溶液を用い、10%ホモジネートとした。得られたホモジネート200 μ lにFeCl₂ 200 μ Mを加え、37℃で1時間インキュベートした。

Ohkawaらの方法 [Analytical Biochemistry 95, 351(1979)参照] に従い、過酸化脂質の生成量をチオバルビツール酸 (TBA) 法により測定した。

本発明化合物は、インキュベーション前に添加し、その効果を調べ、IC₅₀値を算出した。

(2) 結果を表2に示す。

表 2

| 実施例番号 | IC ₅₀ 値 (μ M) |
|-------|-------------------------------|
| 1 | 0.60 |
| 1 (a) | 0.54 |
| 1 (b) | 0.78 |
| 1 (c) | 0.80 |
| 1 (e) | 0.16 |
| 1 (f) | 0.82 |
| 1 (g) | 0.90 |
| 1 (h) | 0.90 |
| 1 (j) | 0.46 |
| 1 (k) | 0.44 |
| 1 (l) | 0.38 |
| 1 (m) | 0.60 |
| 2 | 0.66 |
| 2 (a) | 0.78 |
| 2 (b) | 0.47 |
| 2 (c) | 0.50 |
| 3 | 0.54 |

表1および表2から、本発明化合物およびその酸付加塩はメイラード反応阻害作用および抗酸化作用を有することが理解される。

以上の結果より一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、種々の糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。

また、一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、抗酸化作用、すなわち、フリーラジカルの反応を抑制する作用があるので、過酸化脂質産生が原因となる種々の疾患、例えば動脈硬化、糖尿病、心筋梗塞、末梢循環障害、脳血管障害、癌、炎症、消化器疾患および老化の治療および/または予防に有用である。

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラード反応に起因する疾患の治療および/または予防に有用であることが確認された。

一般式 (IA) および (IB) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、一回につき1 μ g～1000 μ gの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、一回につき0.1 μ g～100 μ gの範囲で1日1回から数回非経口投与 (好ましくは静脈内投与) される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成

物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤などが含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜しても

よいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のための

ベッサリー等が含まれる。

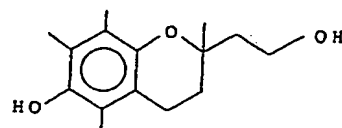
〔参考例および実施例〕

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定し、NMRは重クロロホルムと重メタノールの混合溶液で測定している。

参考例1

2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エタノール



リチウムアルミニウムヒドライド(LAH)
(8.0 g)をエーテル(500 ml)に懸濁した。

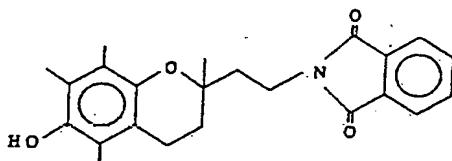
メチル 2-(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)アセテート (12.16 g) のエーテル (200 ml) 溶液を懸濁液に室温で滴下し、混合液を1時間攪拌した。反応液に飽和硫酸ナトリウム水溶液を滴下し、余分の LAH を分解した後、濾過した。濾液を減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物 (9.31 g) を得た。

TLC (酢酸エチル:ヘキサン=2:1)

: Rf 0.43.

参考例 2

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]フタルイミド



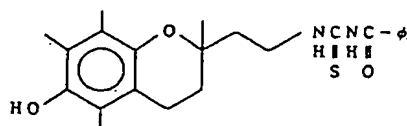
イミド体 (参考例 2 で製造した。450 mg) をエタノール (7 ml) に懸濁した。80% 飽和ヒドラジン (1 ml) を室温で懸濁液に滴下し、混合液を1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて、濾過して析出した白色結晶を除去し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:エタノール=15:1→10:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (220 mg) を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)

: Rf 0.51.

参考例 4

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-ベンゾイルチオウレア



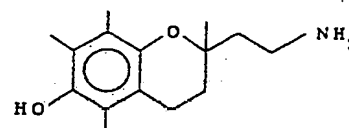
アルコール体 (参考例 1 で製造した。4.69 g) とフタルイミド (3.14 g) を無水テトラヒドロフラン (80 ml) に溶解した溶液に 0℃ でジエチルアゾジカルボキシレート (3.36 ml) 滴下した。混液を室温に戻して2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (6.8 g) を得た。

TLC (酢酸エチル:ヘキサン=2:1)

: Rf 0.54.

参考例 3

2-(2-アミノエチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン



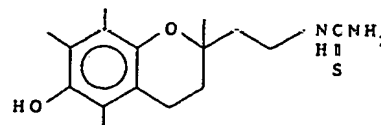
アミン体 (参考例 3 で製造した。34.3 g) のアセトン (800 ml) 溶液にベンゾイルイソチオシアネート (28.0 g) のアセトン (200 ml) 溶液を滴下し、室温で15時間攪拌した。反応液はそのまま濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1→4:1→2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (32.0 g) を得た。

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)

: Rf 0.23.

参考例 5

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]チオウレア



チオウレア化合物 (参考例 4 で製造した。

32.0g) をエタノール (310 ml) に溶解した。その溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (155 ml) を加えた。その混液を室温で 1 時間、さらに 50℃ の水浴につけて 1 時間撹拌した。TLC で反応完結を確認後、反応液を水で希釈し、酢酸エチル (1 l) で抽出、次いで 200 ml で 5 回抽出した。抽出液を 2 回水洗し、次に飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 98 : 2 → 95 : 5) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (17.4 g) を得た。

TLC (クロロホルム：メタノール = 9 : 1)
: R_f 0.29.

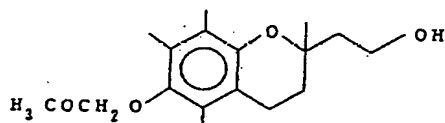
参考例 6

2- (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル 4-ヒドロキシメチルベンジル エーテル

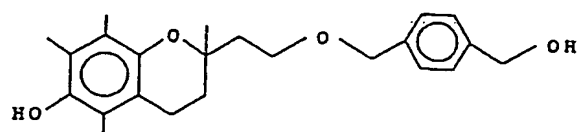
: R_f 0.63.

参考例 7

2- (6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エタノール



氷冷下、水素化ナトリウム (21.2 g) にアルコール (参考例 1 で製造した。130 g) のジメチルホルムアミド (1.2 l) 溶液を加えた。その溶液を室温で 40 分間撹拌した。その溶液を再び氷冷し、クロロメチルメチルエーテル (40 ml) を加えた。その溶液を室温で 25 分間撹拌した。その溶液にさらにクロロメチルメチルエーテル (3.0 ml) を加えた。その溶液を 5 分間撹拌した後、水 (1.5 l) に注ぎ込んだ。混液をヘキサン-エーテル (1 : 1) 混液 (1 l) で 3 回抽出し



アルコール体 (参考例 1 で製造した。1.25 g) をジメチルホルムアミド (20 ml) にとかし、62% 水素化ナトリウム (0.24 g) と共に室温で 1 時間撹拌後、メチル 4-ブロムメチルベンゾエート (1.14 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を加え、室温で 15 時間撹拌した。反応液をさらに 1.5 時間 60℃ で撹拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をエーテル (10 ml) に溶解し、参考例 1 と同様の操作をした。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (147 mg) を得た。

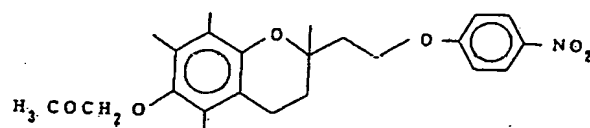
TLC (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)

た。抽出液を水、次に食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して次の物性値を有する標題化合物を含む残留物 (158.9 g) を得た。この残留物は精製せずにそのまま次の反応に使用した。

TLC (酢酸エチル：n-ヘキサン = 2 : 3)
: R_f 0.29.

参考例 8

4-ニトロフェニル 2- (6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル エーテル



水素化ナトリウム (20.8 g) に参考例 7 で製造したメトキシメトキシ化合物を含む残留物 (158.9 g) のジメチルスルホキシド (1.1 l)

溶液を加えた。その混液を60℃で激しく1時間攪拌した後、氷冷した。その溶液にp-クロロニトロベンゼン(81.8g)を加え室温で2時間攪拌した。その溶液を氷水(水-1.5ℓ、氷-500g)に注ぎ込んだ。混液をヘキサン-エーテル(1:1)混液(1ℓ)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:9→1:4→2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(157.3g)を得た。

TLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)

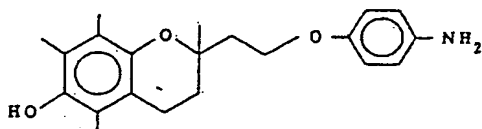
: Rf 0.56;

MS: m/e 415.385, 370.354, 231。

参考例9

4-ニトロフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル

2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル



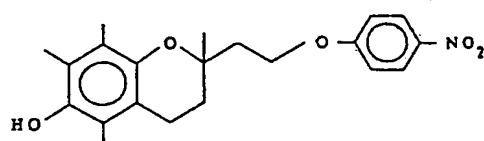
10%パラジウム-カーボン(15g)に参考例9で製造したエーテル化合物を含む残留物(142.7g)のエタノール(900ml)-酢酸エチル(150ml)混合液を加えた。その溶液に、一晩水素添加を行った。反応液から触媒を濾過によって除去した。濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(120.6g)を得た。

TLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)

: Rf 0.17;

MS: m/e 341.233, 205.165。

参考例11



参考例8で製造したエーテル(157.3g)の酢酸(600ml)溶液に10%硫酸(38g)を加えた。その溶液を60℃で20分間攪拌した。混合液を放冷後、炭酸水素ナトリウム(1kg)-氷(1kg)混合物に注ぎ込み、発泡が終わるまで放置した。混液を酢酸エチル(1ℓ×2回)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物を含む残留物(142.7g)を得た。この残留物は精製せずにそのまま次の反応に使用した。

TLC(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:3)

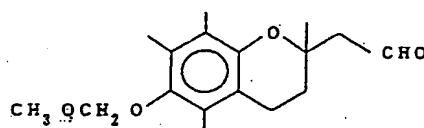
: Rf 0.45;

MS: m/e 371.232, 165。

参考例10

4-アミノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-

2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)アセトアルデヒド



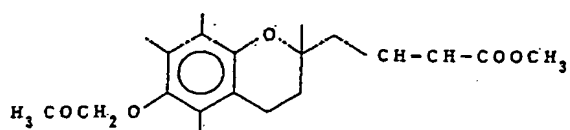
シュウ酸クロライド(2.27ml)を塩化メチレン(30ml)に溶解し、その溶液を-60℃に冷却した。この溶液にジメチルスルホキシド(3.69ml)と塩化メチレン(5ml)の混液をゆっくり滴下した。混合液を20分間攪拌した後、混合液に参考例7で製造したアルコール(5.1g)の塩化メチレン(5ml)溶液を加えた。反応混合物を-60℃で50分間攪拌した後、その反応混合物にトリエチルアミン(12ml)を加えた。冷却バスをはずして5分後に、反応混合物に水を加えた。混合物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を水、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩

水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。その溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（5.0 g）を得た。

TLC（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）
: R_f 0.46。

参考例 1 2

メチル 4-（6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル）ブチレート



参考例 1 1 で得られたアルデヒド（5 g）をベンゼン（40 ml）に溶解させた。この溶液にメチルトリフェニルフォスホラニリデンアセテート（8.57 g）を加えた。混液を80℃で1時間攪

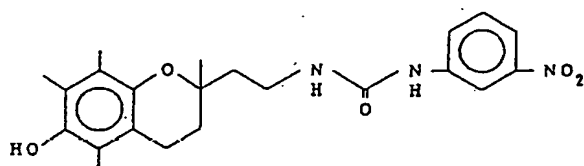
反応液から触媒を除き、反応液を減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物を含む残留物（5.6 g）を得た。残留物は精製することなく次の反応に用いた。

TLC（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）
: R_f 0.55；

MS : m/e 350.319.305.273。

参考例 1 4

1-[2-（6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル）エチル]-3-（3-ニトロフェニル）ウレア



参考例 3 で製造したアミン（400 mg）を無水テトラヒドロフラン（5 ml）に溶解した。この溶液に3-ニトロフェニルイソシアネート（263 mg）の無水テトラヒドロフラン（1 ml）

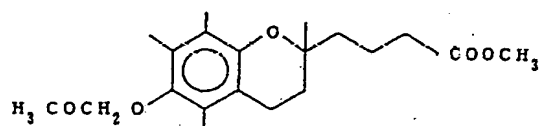
拌した。反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：酢酸エチル＝9：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（5.6 g）を得た。

TLC（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）
: R_f 0.43；

MS : m/e 348.317.303.271.249。

参考例 1 3

メチル 4-（6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル）ブチレート



参考例 1 2 で得られたエステル（5.6 g）をエタノール（40 ml）に溶解させた。この溶液に5%パラジウム-カーボン（1.5 g）を加え、水素雰囲気下1時間攪拌した。セライトを用いて

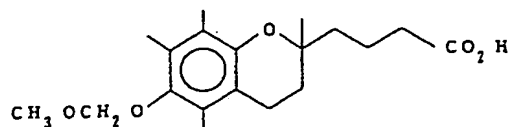
溶液を加えた。この溶液を30分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸、水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（650 mg）を得た。

TLC（ベンゼン：酢酸エチル＝2：1）
: R_f 0.45；

MS : m/e 413.275.249.232.220.165。

参考例 1 5

4-（6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル）酪酸



参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例

11—参考例12—参考例13の順に同様に操作して得られたメチルエステル(800mg)のジメトキシエチレン(20ml)溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液(2.3ml)を加え、50℃で一夜攪拌した。反応液を放冷後氷冷し、2N塩酸(2.5ml)を加え、酢酸エチル(60ml)で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物(763mg)を得た。

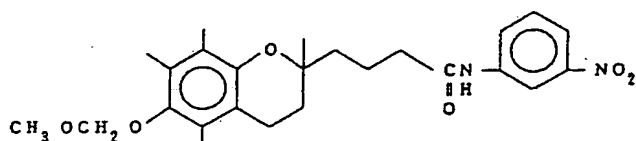
TLC (メタノール：塩化メチレン=1:19)

: Rf 0.26;

MS : m/e 336.305.292.291.273.

参考例16

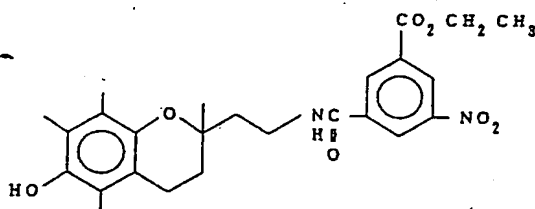
N-(3-ニトロフェニル)-4-(6-メトキシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチルアミド



231.

参考例17

N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-エトキシカルボニル-5-ニトロベンズアミド



ドライアイスマタノール混合物で冷却したジメチルホルムアミド(70ml)と塩化メチレン(70ml)の混合液にシュウ酸クロライド(6.65ml)を滴下した。その混液を25分間攪拌した。その溶液に3-エトキシカルボニル-5-ニトロ安息香酸(18.2g)のジメチルホルムアミド(70ml)溶液を滴下し、冷却バスをはず

参考例15で製造したカルボン酸(342mg)のテトラヒドロフラン(4ml)溶液にトリエチルアミン(0.17ml)を加えた。その溶液を氷冷し、クロロ炭酸エチル(0.11ml)を滴下した。その溶液を2分間攪拌した。m-ニトロアニリン塩酸塩(177mg)のジメチルホルムアミド(4ml)-テトラヒドロフラン(3ml)混液にトリエチルアミン(0.17ml)を加えた液をカルボン酸溶液に滴下した。混合物を30分間攪拌し、さらに室温で一夜攪拌した。混合液をエーテル(60ml)で希釈した。希釈液を水、1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1:4-2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(188mg)を得た。

TLC (酢酸エチル：n-ヘキサン=2:3)

: Rf 0.34;

MS : m/e 456.426.411.395.273.255.245.

して1時間攪拌した。参考例3で製造したアミン(20g)のジメチルホルムアミド(150ml)-塩化メチレン(20ml)溶液をドライアイスマタノール混合物で冷却し、その溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(76ml)を加えた後、上記混合物を滴下した。混液を冷却バスをはずしてから25分間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチル(600ml)で希釈した。希釈液を水、次に食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=2:3)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(28.4g)を得た。

TLC (酢酸エチル：ベンゼン=1:4)

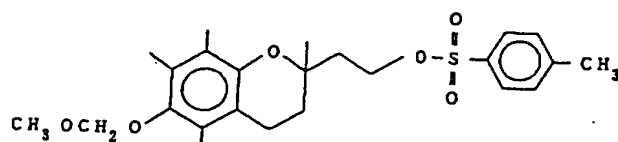
: Rf 0.30;

MS : m/e 470.222.

参考例18

2-(6-メトキシメトキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル

p-トルエンスルフェート



参考例7で製造したアルコール(500mg)を
ビリジン(1.37ml)に溶解させた。その溶液を
氷冷し、p-トルエンスルホニルクロライド
(389mg)を加えた。氷浴をはずし、その溶液
を室温で3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し
た。希釈液を飽和硫酸銅水溶液、次に水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製
し、次の物性値を有する標題化合物(740mg)
を得た。

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)

: Rf 0.57。

参考例19

2-エトキシカルボニル-4-ニトロフェニ

ムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチ
ル=4:1)で精製し、次の物性値を有する標題
化合物(220mg)を得た。

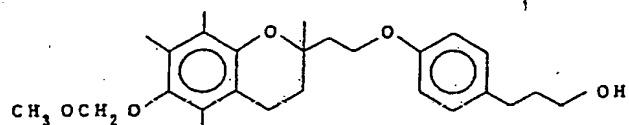
TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)

: Rf 0.23;

MS: m/e 487.442.426.396.231。

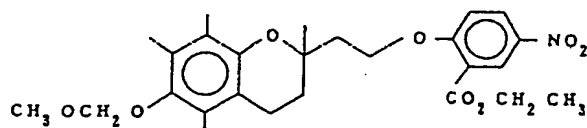
参考例20

4-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル 2-
メトキシ-6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エー
テル



3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノール
(560mg)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液
にアルゴン雰囲気下、室温で水素化ナトリウム
(185mg)を加えて攪拌した。水素の発生がお

ル 2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7,
8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン
ゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル
エーテル



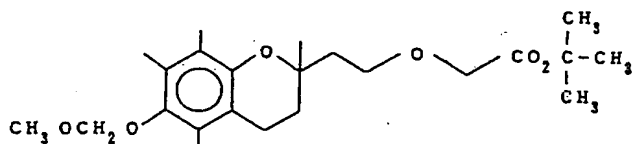
5-ニトロサリチル酸エチル(100mg)に無
水テトラヒドロフラン(1ml)と無水ヘキサメチ
ルホスホルアミド(1ml)を加え、次に水素化ナ
トリウム(含量82.4%, 20mg)を加えた。この
混合物を20分間攪拌した。この溶液に参考例
18で製造したトシレート(213mg)の無水
テトラヒドロフラン(1ml)溶液を加えた。反応
混合物を60℃で72時間攪拌した。反応液を水
で希釈した。その希釈液を酢酸エチル-エーテル
(1:1)混液で抽出した。抽出液を水、次に飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラ

しまった後、ヘキサメチルホスホルアミド(3ml)
を加えた。この溶液に参考例7で製造したアルコ
ールを用いて参考例18と同様に操作して得た
トシル化合物(1.5g)のヘキサメチルホスホル
アミド(6ml)溶液を滴下した。その溶液を
80℃で一晩攪拌した。反応液を放冷した後、水
を加え2N塩酸で弱酸性として酢酸エチル
(150ml)を加えて有機層を分取した。この
有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、
チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、
水(50ml)、飽和食塩水(20ml)で順次洗浄
し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、
次の物性値を有する標題化合物(1.22g)を得た。
NMR: δ 7.09(2H.d).6.80(2H.d).4.86(2H.s).

4.17(2H.m).3.66(2H.q).3.62(3H.s).
3.63(4H.m).2.20(3H.s).2.15(3H.s).
2.10(3H.s).1.95~1.80(4H.m).
1.35(3H.s)。

参考例 2 1

t-ブチル 2-(6-メトキシメトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシアセテート



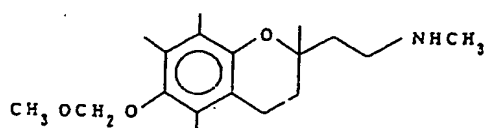
参考例 7 で製造したアルコール (200 mg) を塩化メチレン (3 ml) に溶解させた。この溶液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えた。その溶液に重硫酸テトラブチルアンモニウム (46 mg) と α -ブロム酢酸 t-ブチルエステル (0.55 ml) を加えた。その混合物を室温で 48 時間はげしく攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し、次の物性値を有する標

ムアミド (500 ml) とジイソプロピルエチルアミン (60 ml) の混液に溶解させた。その溶液に 5℃ でエチルトリフルオロアセテート (41.0 ml) を滴下した。混合物の温度を室温に戻した後、一晚攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルと n-ヘキサン (=1:3) の混液で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、次の物性値を有する標題化合物 (109.9 g) を得た。

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)
: Rf 0.28.

参考例 2 3

2-メチルアミノエチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシメトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン

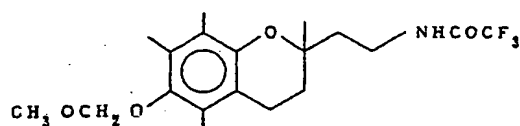


題化合物 (220 mg) を得た。

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)
: Rf 0.54;
MS: m/e 408.363, 352.335, 307.277, 231.
203.

参考例 2 2

2-(2-トリフルオロアセトアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシメトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン



参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 2-参考例 3 の順に同様に操作して得られた、2-(2-アミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-6-メトキシベンゾ[1, 2-b]ピラン (84.1 g) をジメチルホル

参考例 2 2 で製造したベンゾピラン誘導体 (109.9 g) をジメチルホルムアミド (500 ml) に溶解させた。その溶液に、氷水で冷却しながら水素化ナトリウム (12.43 g) を加えた。その混合物の温度を室温に戻し、混合物を 1 時間攪拌した。その混合物を氷水で冷やし、ヨウ化メチルを滴下した。混合物を室温に戻し、1 時間攪拌した。反応液を、少量の水を加えた後、減圧濃縮した。残留物を、水を加えてから、酢酸エチルと n-ヘキサン (=1:3) の混液で抽出した。抽出液を水、次に食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (148.6 ml)、メタノール (300 ml) およびテトラヒドロフラン (30 ml) を加えた。その混合物を 5℃ で 38 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物を、水を加えてから酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=10:1 → 3:1 → 2.5:1) で精製し、次の物性値を有する標題化

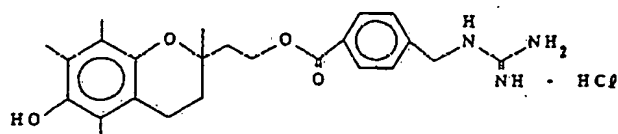
合物 (72.1g) を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 12 : 2 : 1)
: Rf 0.31;

MS : m/e 307.262.219.

実施例 1

2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-
テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル 4-
グアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロ
ライド



4-グアニジノメチル安息香酸 ハイドロクロ
ライド (229mg) をジシクロヘキシルカルボジ
イミド (206mg) のジメチルホルムアミド
(2.5 ml) 溶液に加えた。10分後、その溶液に
アルコール体 (参考例1で製造した。250mg)
のピリジン (2.5 ml) 溶液を加え、2時間攪拌し

た。反応液は濾過し、濾液を減圧濃縮した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ
ロホルム：メタノール = 6 : 1) で精製し、次の
物性値を有する本発明の標題化合物 (176mg)
を得た。

TLC (クロロホルム：メタノール = 6 : 1) :
Rf 0.19;

MS : m/e 426.408.383.

実施例 1 (a) ~ 1 (m)

相当する適当なカルボン酸とアルコールを用い
て、実施例1と同様にして次表3に示す本発明化
合物を得た。

表 3

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|--|-------------------------------------|--|
| 1 (a) | | 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル 4-グアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.23 (クロロホルム：メタノール = 3 : 1) | 411, 396, 369, 248, 232, 182, 120 |
| 1 (b) | | 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル 4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキシレート ハイドロクロライド | Rf 0.20 (クロロホルム：メタノール = 4 : 1) | 431, 414, 349, 302, 242, 250, 184 |
| 1 (c) | | 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル 5-グアニジノペンタノエート ハイドロクロライド | Rf 0.58 (酢酸エチル：酢酸：水 = 3 : 1 : 1) | 391 (M ⁺), 368, 349, 250, 228, 164 |

表 3 (続き)

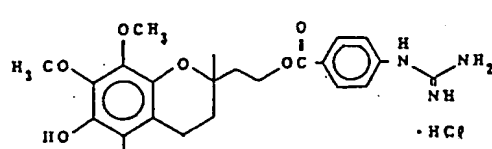
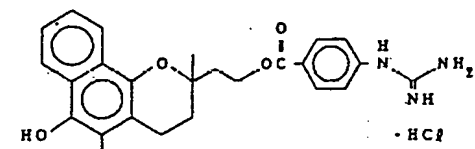
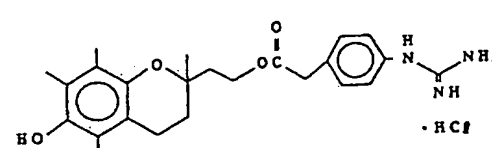
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|---|---|
| 1 (d) |  | 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-7,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル 4-グアニジノベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.55 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) | 443, 428, 401, 282, 264, 198, 162, 120 |
| 1 (e) |  | 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル 4-グアニジノベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.60 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) | 433, 391, 272, 254, 186, 120 |
| 1 (f) |  | 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル (4-グアニジノフェニル) アセテート ハイドロクロライド | Rf 0.61 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) | 425 (M ⁺), 383, 262, 250, 232, 164, 106 |

表 3 (続き)

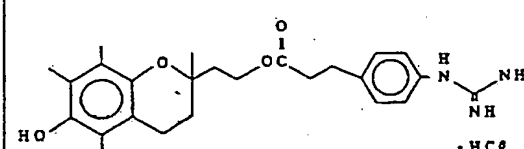
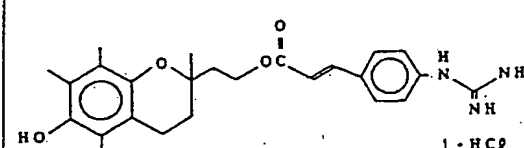
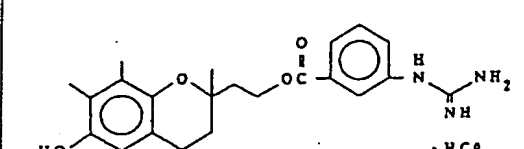
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|---|--------------------------------------|
| 1 (g) |  | 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル 3-(4-グアニジノフェニル) プロピオネート ハイドロクロライド | Rf 0.58 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) | 439 (M ⁺), 397, 276 |
| 1 (h) |  | 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル 4-グアニジノシンナメート ハイドロクロライド | Rf 0.63 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) | 437 (M ⁺), 395 |
| 1 (i) |  | 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラジン-2-イル)エチル 3-グアニジノベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.64 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) | 411 (M ⁺), 394, 369, 244 |

表 3 (続表)

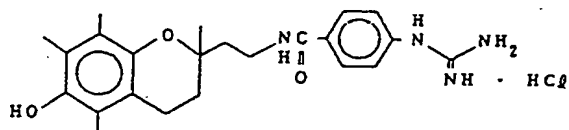
| 実施例 番号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|----------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| 1 (j) | ・HCl | 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル 4-グアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.48 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 447, 405, 272, 254, 187 |
| 1 (k) | ・HCl | 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル 3-グアニジノベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.45 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 433, 418, 391, 272, 254, 186, 120 |
| 1 (l) | ・HCl | 2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル 4-グアニジノシナメート ハイドロクロライド | Rf 0.59 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 459, 417, 272, 186 |

表 3 (続表)

| 実施例 番号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|----------|---|---------------------------------------|----------------------------|
| 1 (m) | ・HCl | 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-6H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル 4-(1-メチルグアニジノ)ベンゾエート ハイドロクロライド | Rf 0.47 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 425, 383, 262, 232, 134 |

実施例 2

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



アミン体（参考例3で製造した。1.0 g）と4-グアニジノ安息香酸塩酸塩（0.95 g）をピリジン（5 ml）とジメチルホルムアミド（5 ml）の混合溶媒に溶かし、その溶液にジシクロヘキシルカルボジイミド（0.91 g）を加え、2.5 日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をメタノール（10 ml）に溶解した。溶液に1 N塩酸（6 ml）を加えて、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝10：1）で精製し、次の物

性値を有する本発明の標題化合物（275 mg）を得た。

TLC（酢酸エチル：酢酸：水＝3：1：1）
: Rf 0.62 ;

MS : m/e 410.368.120.

実施例 2 (a) ~ 2 (g)

相当する適当なカルボン酸とアミンを用いて、実施例 2 と同様にして次表 4 に示す本発明化合物を得た。

表 4

| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|-------|--|---------------------------------------|---------------|
| 2 (a) | | N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.53 (酢酸エチル： 酢酸：水 ＝3：1：1) | 431 |
| 2 (b) | | N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.47 (酢酸エチル： 酢酸：水 ＝3：1：1) | 424, 407, 382 |
| 2 (c) | | N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-5-グアニジノペンタンアミド ハイドロクロライド | Rf 0.50 (酢酸エチル： 酢酸：水 ＝3：1：1) | 390, 373, 348 |

表 4 (続き)

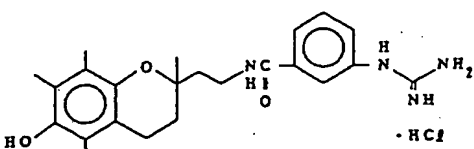
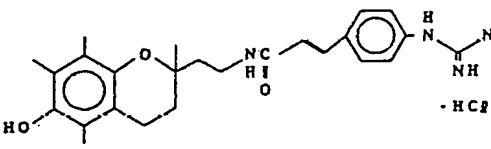
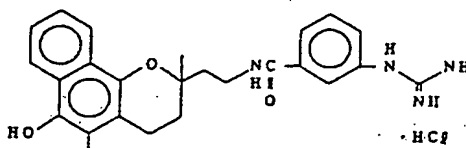
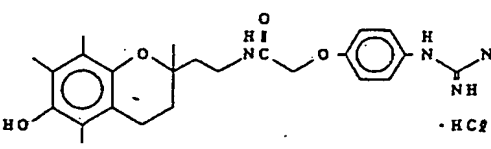
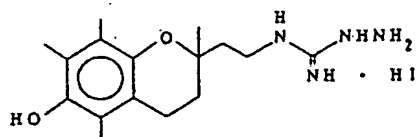
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|---------------------------------------|--------------------|
| 2 (d) |  | N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.54 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 410, 362, 184, 120 |
| 2 (e) |  | N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.48 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 436, 394, 249, 146 |
| 2 (f) |  | N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.42 (酢酸エチル: 酢酸:水 =4:1:1) | 432, 390, 271, 254 |

表 4 (続き)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|--|--|
| 2 (g) |  | N-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 440, 398, 277, 233 203, 165, 122, 109 |

実施例3

1-アミノ-3-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]グアニジン ハイドロヨードライド



チオウレア(参考例5で製造した。17.4g)をエタノール(170ml)に溶解した。その溶液にヨウ化メチル(24.0g)のエタノール(10.5ml)溶液を室温で2時間かけて加えた。TLCで反応終結を確認後、そのまま濃縮した。残留物(24.3g)をメタノール(170ml)に溶解した。その溶液に抱水ヒドラジン(5.65g)のメタノール(80ml)溶液を室温で滴下した。その溶液を二日間攪拌した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=95:5→90:10)で精製し、

次の物性値を有する本発明の標題化合物(19.6g)を得た。

TLC(酢酸エチル:酢酸:水=10:2:1)
: Rf 0.51;

MS: m/e 306.291.276。

実施例3(a)

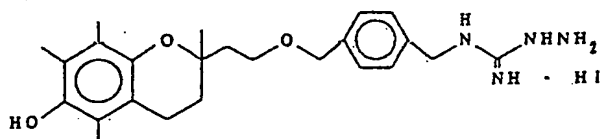
チオウレア化合物(出発物質として、相当するメチルエステルを用いて、参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5の順に同様に操作して製造した。)を用いて実施例3と同様にして次表5に示す本発明化合物を得た。

表 5

| 実施例 番号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-------|--|--|--|
| 3(a) | | 1-アミノ-3-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-7,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]グアニジン ハイドロヨードライド | Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 334 (M ⁺), 323, 301, 197, 142 |

実施例 4

4-(3-アミノグアニジノメチル)ベンジル 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルエーテル ハイドロヨードイド



アルコール体(参考例6で製造した。569mg)を用いて、参考例2、3、4、5および実施例3と同様の操作により、次の物性値を有する標題化合物(324mg)を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸・水=10：2：1)
: Rf 0.4 ;

MS : m/e 427.412.277.250.

実施例 4 (a)

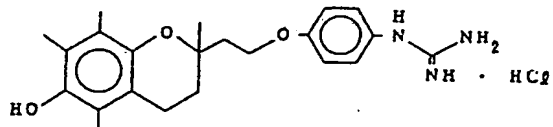
相当するアルコール体を用いて実施例4と同様にして、次表6に示す本発明化合物を得た。

表 6

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|-----|---|---------------------------------------|---------------------------------|
| 4 (a) | | 4-(3-アミノグアニジノ)ベンジル 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルエーテル ハイドロヨードイド | Rf 0.43 (酢酸エチル： 酢酸・水 =4：1：1) | 413, 342, 250, 232, 220, 165 |

実施例 5

4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例 10 で製造したアミン (61 g) のエタノール (250 ml) 溶液に飽和塩酸エタノール溶液 (100 ml) を加えた。その溶液を減圧濃縮した。得られた残留物をエーテルでよく洗浄した後、乾燥した。この結晶 (65.9 g) のエタノール (250 ml) 懸濁液にシアナミドの 50 vol% 水溶液 (27.0 ml) を加え、その混合物を 80℃ で 1 日攪拌した。反応混合物を濃縮した後、得られた結晶をエーテルでよく洗浄後、エタノール-エーテル混合液から再結晶し、次の物性値を有する標題の本発明化合物 (58.6 g) を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 12 : 2 : 1)

: Rf 0.47;

MS : m/e 383.366.341.233.220.205.165.

実施例 5 (a) ~ 5 (g)

相当するエーテル化合物 (参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 8 (ただし、1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当するニトロ化合物を用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 の順に同様に操作して製造した。) を用いて実施例 5 と同様にして次表 7 に示す本発明化合物を得た。

表 7

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|--|---|---|
| 5 (a) | | 3-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.44 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 12 : 2 : 1) | 383 (M ⁺), 368, 341, 220 |
| 5 (b) | | 2-トリフルオロメチル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.27 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 15 : 2 : 1) | 451 (M ⁺), 434, 409, 233, 223, 219, 165 |
| 5 (c) | | 3-メチル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.29 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 15 : 2 : 1) | 397 (M ⁺), 234, 205, 190, 165 |

表 7 (續前)

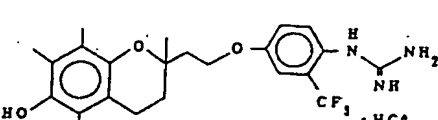
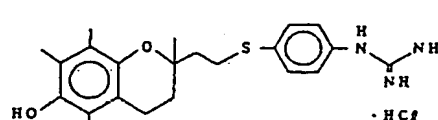
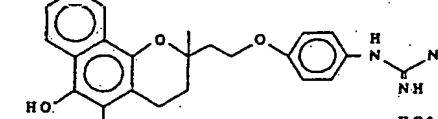
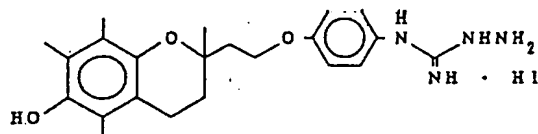
| 実 施 例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | M S m/e |
|--------------|---|--|--|----------------------------|
| 5 (d) |  | 3-トリフルオロメチル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラジン-2-イル) エテル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.42 (酢酸エテル: 酢酸:水 =10:2:1) | 452 (M ⁺ +1) |
| 5 (e) |  | 4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] -ピラジン-2-イル) エテル チオエーテル ハドロクロライド | Rf 0.41 酢酸エテル: 酢酸:水 =10:2:1) | 400, 238, 163 |
| 5 (f) |  | 4-グアニジノフェニル 2-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2-b] -ピラジン-2-イル) エテル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.38 (酢酸エテル: 酢酸:水 =12:2:1) | 406, 220, 137, 164, 152 |

表 7 (续)

| 試 料 例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|--------------|-------|---|--------------------------------|---------------|
| 5 (g) | | 4-グアニジノフェニル 2- (2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト [1,2-b] -ピラジン-2-イル) エチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.48 (酢酸エチル・酢酸:水=12:2:1) | 422, 236, 145 |

実施例 6

4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨード



参考例 10 で製造したエーテルを用いて、参考例 4-参考例 5-実施例 3 の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 3 : 1 : 1)

: Rf 0.64;

MS : m/e 398, 368, 341, 233, 205, 165。

実施例 6 (a) ~ 6 (b)

相当するエーテル化合物 (参考例 7 で製造したアルコールを用いて参考例 8 (ただし、1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当するニト

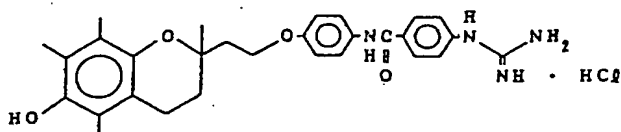
ロ化合物を用いた。) - 参考例 9 - 参考例 10 の順に同様に操作して製造した。) を用いて実施例 6 と同様にして次表 8 に示す本発明化合物を得た。

表 8

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|-----|---|--------------------------------|---|
| 6 (a) | | 3-トリフルオロメチル-4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨード | Rf 0.18 (メタノール：クロロホルム -1:4) | 468 (M ⁺), 451, 436, 409, 303, 288, 165 |
| 6 (b) | | 3-(3-アミノグアニジノ)フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨード | Rf 0.24 (メタノール：クロロホルム -1:9) | 399 (M ⁺ + 1) |

実施例 7

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド
ハイドロクロライド



参考例 10 で製造したエーテル化合物を用いて
実施例 2 と同様にして次の物性値を有する標題の
本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 4 : 1 : 1)
: Rf 0.50;

MS : m/e 460.165.120。

実施例 7 (a) ~ 7 (cc)

相当するエーテル化合物 (参考例 7 で製造した
アルコールを用いて参考例 8 (ただし、7 (c)
~ 7 (g) の化合物は 1-クロロ-4-ニトロベ

ンゼンのかわりに相当するニトロベンゼン化合物
を用いた。) 参考例 9 ~ 参考例 10 の順に同様
に操作して製造した。) と相当する適当なカルボ
ン酸を用いて実施例 7 と同様にして次表 9 に示す
本発明化合物を得た。

表 9

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | TLC | MS m/e |
|-----------|-----|---|---|-------------------------------|
| 7 (a) | | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.45 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 4 : 1 : 1) | 460, 165, 120 |
| 7 (b) | | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.52 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 4 : 1 : 1) | 466, 362, 341, 165, 146 |
| 7 (c) | | N-[3-トリフルオロメチル-4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.28 (酢酸エチル： 酢酸：水 = 10 : 2 : 1) | 589, 591 (M ⁺ + 1) |

表 9 (続き)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|---|---|------------------------------|
| 7 (d) | | N-[3-アセトアミド-4-(2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ)フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.25 (酢酸エチル: 酢酸:水 -10:2:1) | 538 (M ⁺ +1) |
| 7 (e) | | N-[3-メトキシ-4-(2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ)フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.38 (塩化メチレン: メタノール: 酢酸 -10:2:1) | 552, 558 |
| 7 (f) | | N-[2-メチル-4-(2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ)フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 -10:2:1) | 595, 543 (M ⁺ +1) |

表 9 (続き)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|---|--|---------------------------------|
| 7 (g) | | N-[3-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.82 (酢酸エチル: 酢酸:水 -3:1:1) | 486, 341, 148 |
| 7 (h) | | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.40 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1) | 519, 355, 287, 203, 185, 182 |
| 7 (i) | | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-3-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.48 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1) | 519, 355, 313, 287, 270, 182 |

表 9 (続き)

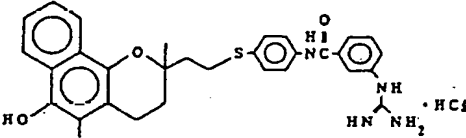
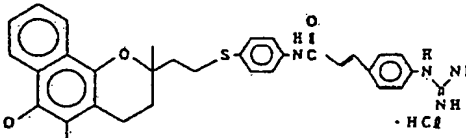
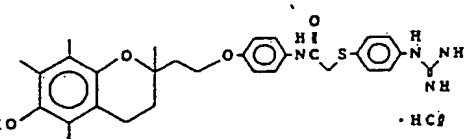
| 実施例 番 号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|---|--|--|---------------------------------|
| 7 (p) |  | N-[4-{2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.30 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 541, 355, 162 |
| 7 (q) |  | N-[4-{2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 567, 369, 277, 185 |
| 7 (r) |  | N-[4-{2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-4-グアニジノフェニルチオアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 550, 385, 233, 203, 165, 135 |

表 9 (続き)

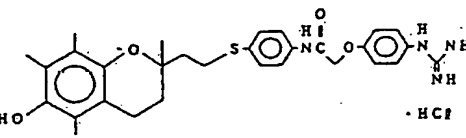
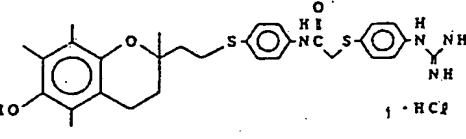
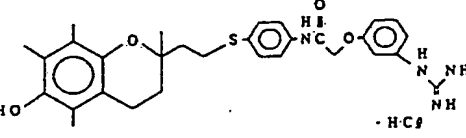
| 実施例 番 号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|---|--|--|--|
| 7 (s) |  | N-[4-{2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-4-グアニジノフェニルチオアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.20 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 549, 385, 165 |
| 7 (t) |  | N-[4-{2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-4-グアニジノフェニルチオアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 565, 399, 277, 205, 185, 165, 136, 93 |
| 7 (u) |  | N-[4-{2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ}フェニル]-3-グアニジノフェニルチオアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 549, 385, 165 |

表 9 (続)

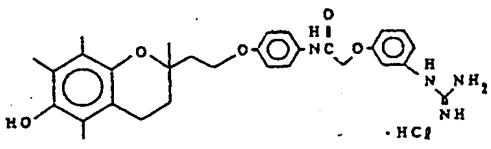
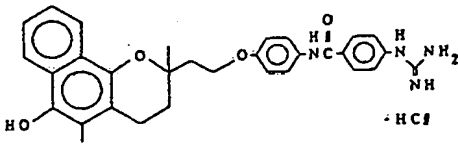
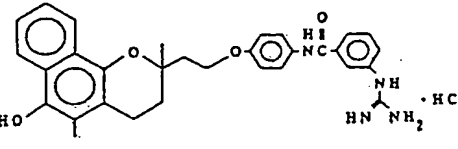
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|--|--|------------------------------|
| 7 (v) |  | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-グアニジノフェノキシアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 533, 359, 203, 165 |
| 7 (w) |  | N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.26 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 525, 339, 187, 162, 120 |
| 7 (x) |  | N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.19 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 525, 339, 225, 187, 162, 135 |

表 9 (続)

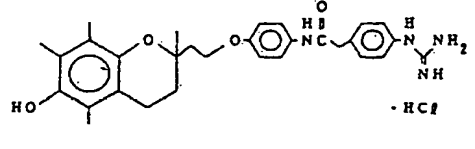
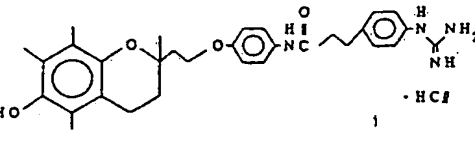
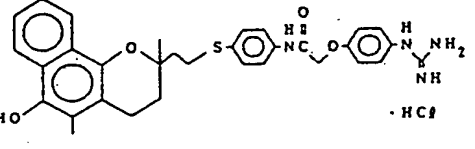
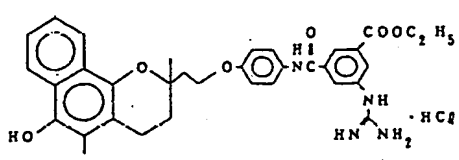
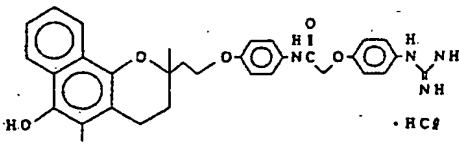
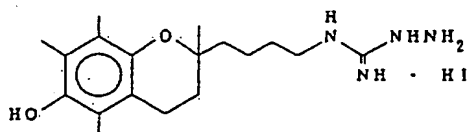
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|--|----------------------------------|
| 7 (y) |  | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.25 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 517, 353, 205, 185, 165, 149, 93 |
| 7 (z) |  | N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-(4-グアニジノフェニル)プロピオンアミド ハイドロクロライド | Rf 0.27 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 531, 357, 277, 185, 165, 149, 93 |
| 7 (aa) |  | N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.17 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 571, 385, 187, 164, 152, 135 |

表 9 (続)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|--|---|
| 7 (bb) |  | N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-グアニジノ-5-エトキシカルボニルベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 597, 411, 389, 277, 185 |
| 7 (cc) |  | N-[4-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-4-グアニジノフェノキシアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.14 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 555, 539, 405, 389, 187, 164, 152, 135 |

実施例 8

1-アミノ-3-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチル]グアニジン ハイドロヨウダイド



参考例 13で製造したメチルエステルを用いて参考例 1→参考例 2→参考例 9→参考例 3→参考例 4→参考例 5→実施例 3の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

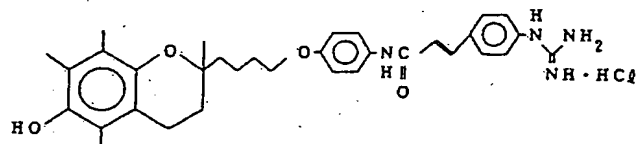
T L C (酢酸エチル:酢酸:水=12:2:1)
: Rf 0.29;

MS : m/e 335, 320, 304, 278。

実施例 9

N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブト

キシ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例 13で製造したメチルエステルを用いて参考例 1→参考例 8→参考例 9→参考例 10→実施例 2 (ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩を用いた。)の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

T L C (酢酸エチル:酢酸:水=3:1:1)
: Rf 0.57;

MS : m/e 514, 370, 261, 205。

実施例 9 (a) ~ 9 (r)

参考例 13で製造したメチルエステルまたは相当する適当なメチルエステルを用いて実施例 9と同様にして (ただし、4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩のかわりに相当するカルボン酸の塩酸塩を用い

た。また9(c)~9(h)、9(j)~9(l)、9(n)および9(q)の化合物は1-クロロ-4-ニトロベンゼンのかわりに相当する適当なニトロ化合物を用いた。)次表10に示す本発明化合物を得た。

表 10

| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|-------|---|--|---|
| 9 (a) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)アトキシ]フェニル]-4-グアニジンベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 530, 411, 369, 165, 120 |
| 9 (b) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)アトキシ]フェニル]-3-グアニジンベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.27 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 530, 419, 368, 324, 228, 165, 120 |
| 9 (c) | | N-[3-トリフルオロメチル-4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)アトキシ]フェニル]-3-グアニジンベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 598, 557, 438, 393, 297, 203, 165, 120 |

表 10 (続)

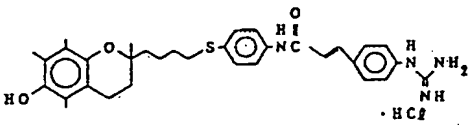
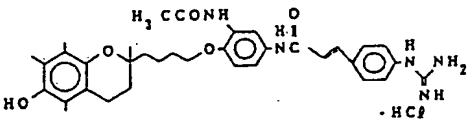
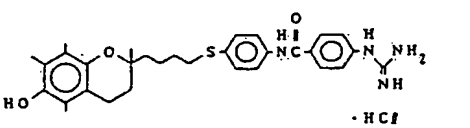
| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|---|--|--|---|
| 9 (d) |  | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 573, 409, 203, 183, 165, 93 |
| 9 (e) |  | N-[3-アセトアミド-4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) | 814, 553, 481, 369, 277, 211, 185, 165, 137, 93, 75, 56 |
| 9 (f) |  | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 547, 383, 185, 162, 135, 120, 93 |

表 10 (続)

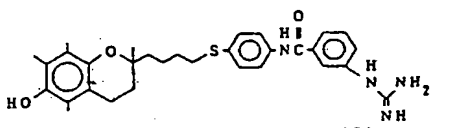
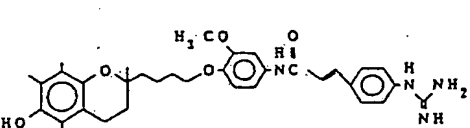
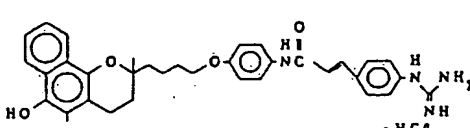
| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|---|--|--|-------------------------------------|
| 9 (g) |  | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]フェニル]-3-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 547, 383, 369, 277, 185, 165, 93 |
| 9 (h) |  | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]-3-メトキシフェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.52 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1) | 547, 277, 185, 165, 149, 93, 75, 56 |
| 9 (i) |  | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)フチルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.29 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 579, 393, 185 |

表 10 (続き)

| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|-------|---|--|--------------------------------------|
| 9 (i) | | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)-2-イル]フェニル]ヒドロキソアミド ハイドロクロライド | Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 521, 407, 368 |
| 9 (k) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 599, 455, 351, 165, 162, 135, 120 |
| 9 (l) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フトキシ]-3-トリフルオロメチルフェニル]-4-グアニジノシタムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.24 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 625, 461, 203, 166, 163, 146, 135 |

表 10 (続き)

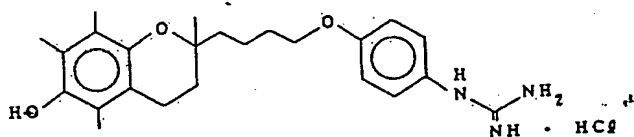
| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|-------|---|--|---------------------------------|
| 9 (m) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フトキシ]フェニル]-3-グアニジノ-5-エトキシカルボニルベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.26 (酢酸エチル: 酢酸:水 =30:4:1) | 603, 461, 439, 369, 277, 165 |
| 9 (n) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)フトキシ]フェニル]-3-グアニジノ-5-エトキシカルボニルベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =30:4:1) | 604, 461, 369, 277, 207, 165 |
| 9 (o) | | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)フトキシ]フェニル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 553, 367, 162 |

表 10 (続き)

| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|-------|---|--|--------------------------------------|
| 9 (p) | | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 553, 367, 182 |
| 9 (q) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)チオ]フェニル]-4-グアニジノフェニルアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 561, 397, 300, 203, 165, 149, 106 |
| 9 (r) | | N-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)チオ]フェニル]-4-グアニジノフェニルアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 545, 381, 185, 149, 106 |

実施例 10

4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて
参考例 1-参考例 8-参考例 9-参考例 10-
実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する
標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル:酢酸:水=15:2:1)
: Rf 0.21;

MS : m/e 411, 369, 256, 248, 165.

実施例 10 (a) ~ 10 (j)

参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて
実施例 10 と同様にして (ただし、1-クロロ-
4-ニトロベンゼンのかわりに相当する適当な

ニトロベンゼン化合物を用いた。)、次表 11 に
示す本発明化合物を得た。

表 11

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|---|--|---------------------------------|
| 10 (a) | | 2-トリフルオロメチル-4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.24 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 480 (M ⁺ + 1) |
| 10 (b) | | 3-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.45 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 411, 394, 369, 248, 165 |
| 10 (c) | | 4-グアニジノ-2-メトキシフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 441, 424, 399, 278, 261, 205 |

表 11 (続き)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|-----|---|--|--------------------------------------|
| 10 (d) | | 2-アセトアミド-4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.29 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 469, 305, 165, 93 |
| 10 (e) | | 4-グアニジノフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.43 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1) | 427, 410, 385, 368, 264, 165 |
| 10 (f) | | 4-グアニジノ-3-トリフルオロメチルフェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) プチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 479, 462, 437, 368, 316, 219, 165 |

表 11 (続)

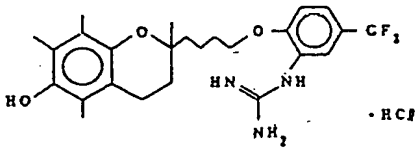
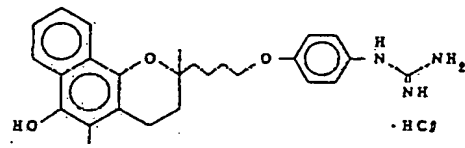
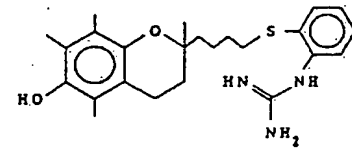
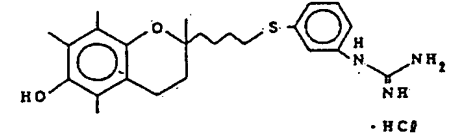
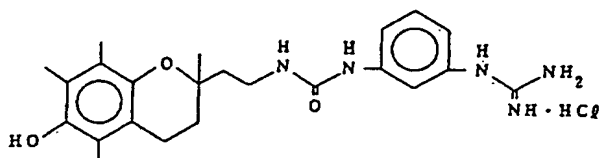
| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|---|---|--|---------------------------|
| 10 (g) |  | 2-グアニジノ-4-トリフルオロ ニルフェニル 4-(6-ヒドロ キシ-2, 5, 7, 8-テトラメチ ル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン ゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) フタル エーテル ハイドロク ロライド | Rf 0.37 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 479, 482, 417, 319 |
| 10 (h) |  | 4-グアニジノフェニル 4-(2, 5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフト [1, 2-b] ピラン-2-イル) フタル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.33 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 434, 248, 165 |
| 10 (i) |  | 2-グアニジノフェニル 4-(6 -ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テ トラメチル-3, 4-ジヒドロ 2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン -2-イル) フタル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.37 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =80:20:1) | 482, 264, 165, 135, 93 |

表 11 (続)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|---|---|--|---------------------------|
| 10 (j) |  | 3-グアニジノフェニル 4-(6 -ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テ トラメチル-3, 4-ジヒドロ 2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン -2-イル) フタル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =80:20:1) | 482, 264, 165, 135, 93 |

実施例 11

1-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-(3-グアニジノフェニル)ウレア ハイドロクロライド



参考例 14 で製造したウレア誘導体を用いて参考例 10、実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

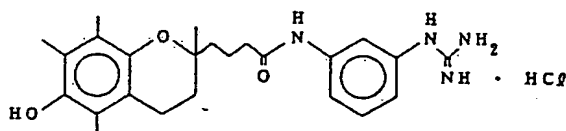
TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 12 : 2 : 1)
: Rf 0.28 ;

MS : m/e 426。

実施例 12

1-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル]-4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブタンアミド ハイドロクロライド

4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブタンアミド ハイドロクロライド



参考例 16 で製造したアミド化合物を用いて参考例 9→参考例 10→実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

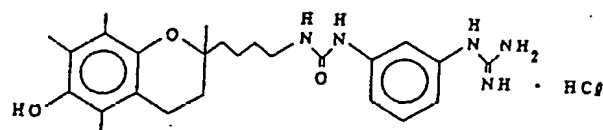
TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 12 : 2 : 1)
: Rf 0.24 ;

MS : m/e 424.407.382.291.274。

実施例 14

N-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド

3-(3-グアニジノフェニル)ウレア ハイドロクロライド



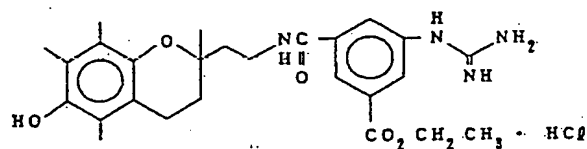
参考例 13 で製造したメチルエステルを用いて参考例 1→参考例 2→参考例 9→参考例 3→参考例 14→参考例 10→実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

MS : m/e 454.290.203.177.165.151.134.
108.93 ;

IR (cm⁻¹) : ν 3700~2700.3333.2938.
2361.1669.1593.1554.
1494.1452.1379.1246.
1168.1086.682 。

実施例 13

N-(3-グアニジノフェニル)-4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル



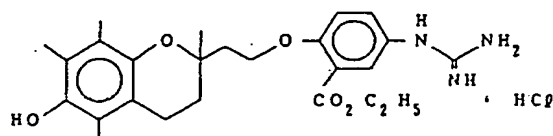
参考例 17 で製造したアミド化合物を用いて参考例 10、実施例 5 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水 = 15 : 2 : 1)
: Rf 0.24 ;

MS : m/e 482.440.232.220.192.164。

実施例 15

2-エトキシカルボニル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド



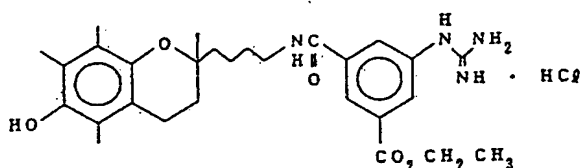
参考例19で製造したエーテル化合物を用いて参考例9→参考例10→実施例5の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.38;

MS : m/e 455.438.413.368.341.392.

実施例16

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



参考例13で製造したメチルエステルを用いて参考例1→参考例2→参考例3→参考例17→参

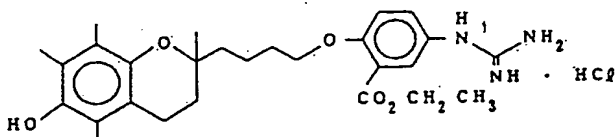
る標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=15：2：1)
: Rf 0.53;

MS : m/e 575.461.411.369.277.185.93.75.

実施例18

2-エトキシカルボニル-4-グアニジノフェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロクロライド



参考例13で製造したメチルエステルを用いて参考例1→参考例18→参考例19→参考例9→参考例10→実施例5の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)

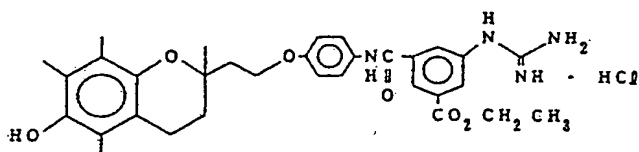
考例9→参考例10→実施例5の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.54;

MS : m/e 510.493.468.368.236.192.165.

実施例17

N-[4-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]フェニル]-3-エトキシカルボニル-5-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド



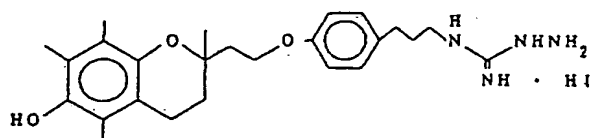
参考例8で製造したエーテル化合物を用いて参考例10→参考例17→参考例9→参考例10→実施例5の順に同様に操作して次の物性値を有す

: Rf 0.33;

MS : m/e 483.466.441.395.377.368.320.
313.260.231.203.181.165.

実施例19

4-[3-(3-アミノグアニジノ)プロピル]フェニル 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨウダイド



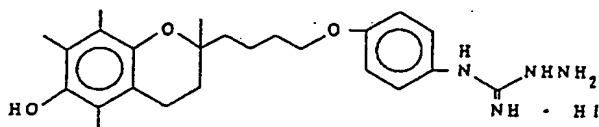
参考例20で製造したアルコールを用いて参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→実施例3の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.41;

MS : m/e 441.426.277.262.185.165.93.75.

実施例 20

4-(3-アミノグアニジノ)フェニル 4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル エーテル ハイドロヨード



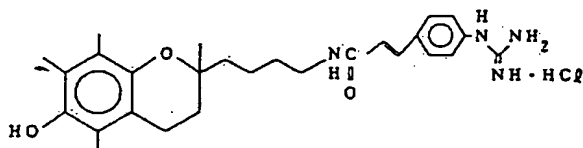
参考例 13で製造したメチルエステルを用いて参考例 1→参考例 8→参考例 9→参考例 10→参考例 4→参考例 5→実施例 3の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=10：2：1)
: Rf 0.36;

MS : m/e 451.436.426.369.261.165.

実施例 22

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



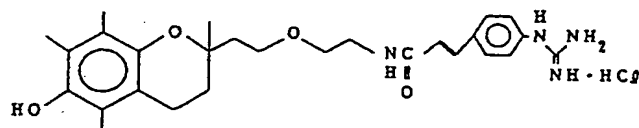
参考例 13で得られたエステルを用いて参考例 1→参考例 2→参考例 9→参考例 3→実施例 2(ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに相当する適当なカルボン酸の塩酸塩を用いた。)の順に同様に操作して、次に物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.27;

MS : m/e 464.422.165.146.

実施例 21

N-[2-[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エトキシ]エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



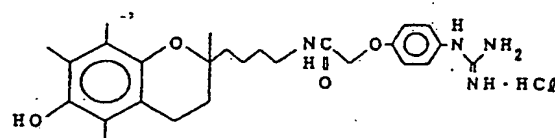
参考例 21で製造したt-ブチルエステルを用いて参考例 1→参考例 2→参考例 3→実施例 2(ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに4-グアニジノ桂皮酸塩酸塩を用いた。)の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.30;

MS : m/e 481.317.249.205.188.165.

実施例 22 (a)

N-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)ブチル]-2-(4-グアニジノフェノキシ)アセトアミド ハイドロクロライド



実施例 22と同様にして、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

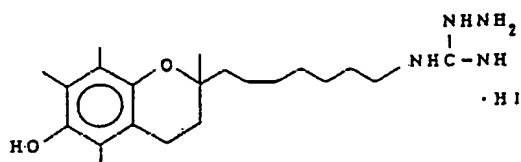
TLC (酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)
: Rf 0.25;

MS : m/e 469.305.185.165.152.93.75.

実施例 23

2-[7-(3-アミノグアニジノ)ヘプター-2-エニル]-6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン

ソ [1, 2-b] ピラン ハイドロヨウダイド



参考例7で製造したアルコールを用いて、参考例11→参考例12（ただし、メチル（トリフェニルフォスホラニリデン）アセテートのかわりに相当する適当なエステルを用いた。）→参考例1→参考例2→参考例3→参考例4→参考例5→実施例3の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

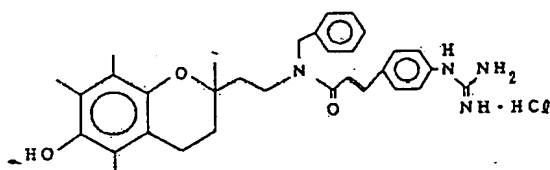
TLC（酢酸エチル：酢酸：水＝10：2：1）
：Rf 0.44；

IR (cm⁻¹) : ν 3411.2931.1657.1419.
1376.1343.1260.1220.
1162.1088.476。

実施例24

N-メチル-N-[2-(6-ヒドロキシ-2,

2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル] -4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例22で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例23（ただし、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを用いた。）と同様に操作して得られた化合物を用いて、実施例24と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

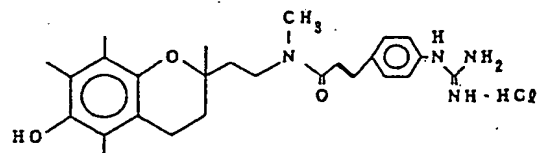
TLC（酢酸エチル：酢酸：水＝12：2：1）
：Rf 0.38；

Ms · m/e 527.363.188。

実施例25

N-メチル-N-[4-(6-ヒドロキシ-2,

5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) エチル] -4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例23で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例9→実施例2（ただし、4-グアニジノ安息香酸塩酸塩のかわりに相当する適当なカルボン酸の塩酸塩を用いた。）の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

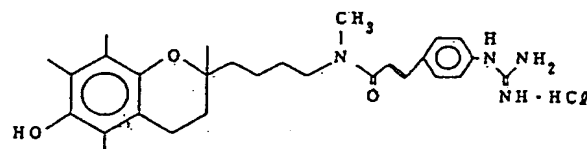
TLC（酢酸エチル：酢酸：水＝12：2：1）
：Rf 0.44；

Ms : m/e 451.287。

実施例24(a)

N-ベンジル-N-[2-(6-ヒドロキシ-

5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2-b] ピラン-2-イル) ブチル] -4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



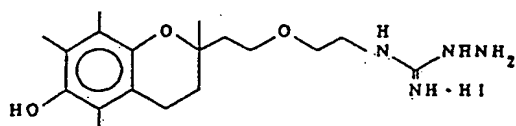
参考例13で製造したエステルを用いて参考例1→参考例2→参考例3の順に同様に操作して得られた2-(4-アミノブチル)-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-6-メトキシメトキシベンゾ [1, 2-b] ピランを用いて実施例24と同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC（酢酸エチル：酢酸：水＝12：2：1）
：Rf 0.38；

IR (cm⁻¹) : ν 3333.2939.1677.1646.
1598.1515.1456.1255.
1168.1088。

実施例 26

2-(3-アミノグアニジノ)エチル 2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロヨード



参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに 2-ニトロエタノールを用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 → 参考例 4 → 参考例 5 → 実施例 3 の順に同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1)

: Rf 0.32;

IR (cm⁻¹) : ν 3333, 2927, 1657, 1456.

して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1)

: Rf 0.39;

IR (cm⁻¹) : ν 3387, 2929, 1669, 1633,

1513, 1250, 1089, 1019, 817。

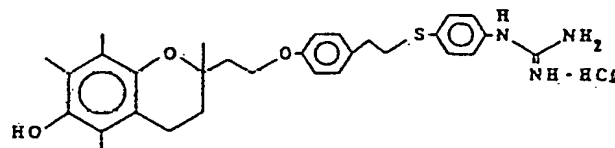
実施例 27 (a) ~ 27 (k)

参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて、実施例 27 (ただし、p-(2-ヒドロキシエチル)フェノールおよび p-メルカプトニトロフェノールのかわりに相当する適当な化合物を用いた。)と同様に操作して、次表 12 に示す本発明化合物を得た。

Ms : m/e 351, 336, 321, 165。

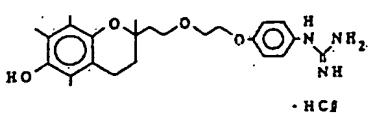
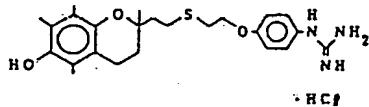
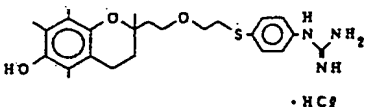
実施例 27

4-グアニジノフェニル 2-[4-{2-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エトキシ}フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド



参考例 18 で製造したベンゾピラン誘導体を用いて参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに p-(2-ヒドロキシエチル)フェノールを用いた。) → 参考例 18 → 参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに p-メルカプトニトロフェノールを用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に操作

表 12

| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|--|--------------------|
| 27 (a) |  | 4-グアニジノフェニル 2-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エトキシ〕エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 427, 410, 325, 264 |
| 27 (b) |  | 4-グアニジノフェニル 2-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エチルチオ〕エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.40 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 443, 469, 295, 221 |
| 27 (c) |  | 4-グアニジノフェニル 2-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エトキシ〕エチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 443, 428, 401, 280 |

3318

表 12 (続き)

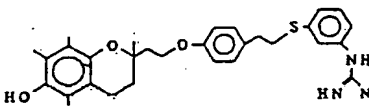
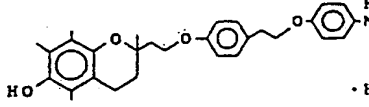
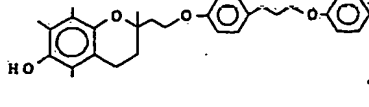
| 実施例 番号 | 構造式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|-----------|---|---|--|----------------------------------|
| 27 (d) |  | 3-グアニジノフェニル 2-〔4-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕エチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 519, 477, 352, 232, 185 |
| 27 (e) |  | 4-グアニジノフェニル 2-〔4-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 503, 461, 233, 185 |
| 27 (f) |  | 4-グアニジノフェニル 3-〔4-〔2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1, 2-b〕ピラン-2-イル) エトキシ〕フェニル〕プロピル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.32 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 512, 384, 354, 285, 205, 185, 93 |

表 12 (続き)

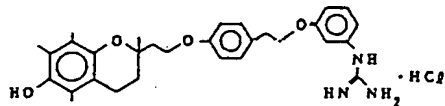
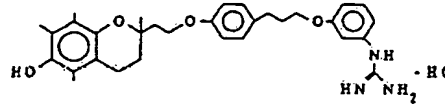
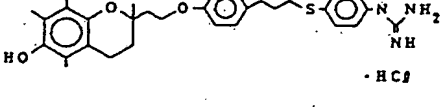
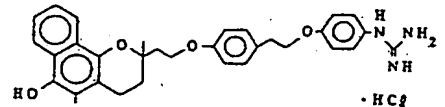
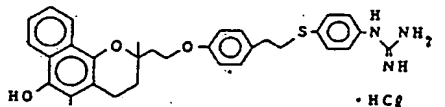
| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|---|--|---|--------------------------------------|
| 27 (g) |  | 3-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2- b] ピラン-2-イル) エトキシ] フェニル] エテル エーテル ハイ ドロクロライド | R f 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 503, 481, 352, 340, 232, 205, 165 |
| 27 (h) |  | 3-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2- b] ピラン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロピル エーテル ハイ ドロクロライド | R f 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 517, 475, 165, 164 |
| 27 (i) |  | 4-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジ ヒドロ-2H-ベンゾ [1, 2- b] ピラン-2-イル) エトキシ] フェニル] プロピル チオエーテル ハイドロクロライド | R f 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 533, 491, 259, 165, 125 |

表 12 (続き)

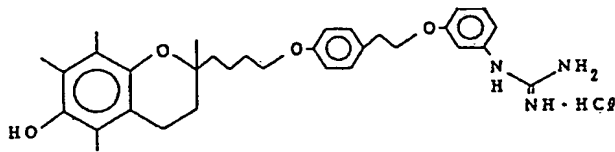
| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | MS m/e |
|------------|---|---|--|-------------------------------------|
| 27 (j) |  | 4-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(2, 5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ- 2H-ナフト [1, 2-b] ピラン -2-イル) エトキシ] フェニル] エチル エーテル ハイドロクロ ライド | R f 0.5 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 526, 340, 187, 151, 135, 121, 93 |
| 27 (k) |  | 4-グアニジノフェニル 2-[4- -[2-(2, 5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ- 2H-ナフト [1, 2-b] ピラン -2-イル) エトキシ] フェニル] エチル チオエーテル ハイドロ クロライド | R f 0.5 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 15 : 2 : 1) | 542, 356, 187, 167, 121 |

1585.1512.1494.1459.

1343.1246.1113.1085.

実施例 28

3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 18 の順に同様に操作して得られたベンゾピラン誘導体を用いて実施例 27 (ただし、p-メルカプトニトロフェノールのかわりに 3-ニトロフェノールを用いた。)と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (クロロホルム:メタノール=4:1)

: Rf 0.39;

IR (cm⁻¹): ν 3377.2932.1741.1678.

実施例 28 (a) ~ 28 (c)

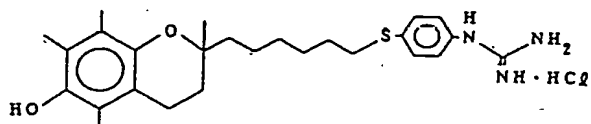
参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 18 の順に同様に操作して得られたベンゾピラン誘導体を用いて実施例 28 (ただし、3-ニトロフェノールのかわりに相当する適当な化合物を用いた。)と同様に操作して、次表 13 に示す本発明化合物を得た。

表 13

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|-----|---|--|--------------------------------|
| 28 (a) | | 4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.33 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =80:20:1) | 532, 384, 284, 185, 165, 93 |
| 28 (b) | | 3-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.4 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =80:20:1) | 548, 384, 300, 203, 165 |
| 28 (c) | | 4-グアニジノフェニル 2-[4-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]エチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.3 (クロロホルム: メタノール:酢酸 =80:20:1) | 548, 384, 165 |

実施例 29

4-グアニジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)-n-ヘキシル チオエーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したエステルを用いて参考例 1 → 参考例 11 → 参考例 12 → 参考例 13 → 参考例 1 → 参考例 18 → 参考例 8 (ただし、p-クロロニトロベンゼンのかわりに 4-メルカプトニトロフェノールを用いた。) → 参考例 9 → 参考例 10 → 実施例 5 の順に同様に操作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1)
: Rf 0.39;

製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を有する錠剤 100 錠を得た。

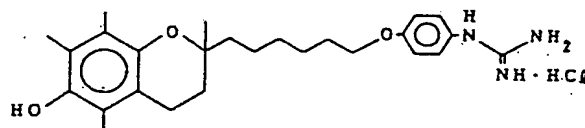
- ・ 2-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)エチル 4-グアニジノメチルベンゾエート ハイドロクロライド … 5 g
- ・ 纖維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) … 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) … 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース … 4.7 g

特許出願人 小野薬品工業株式会社
代理人 弁理士 大家 邦 久

Ms : m/e 455.438.413.165.

実施例 29 (a)

4-グアニジノフェニル 6-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 2-b]ピラン-2-イル)-n-ヘキシル エーテル ハイドロクロライド



参考例 13 で製造したエステルを用いて実施例 29 (ただし、4-メルカプトニトロフェノールのかわりに p-クロロニトロベンゼンを用いた。)と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

TLC (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1)
: Rf 0.37;

Ms : m/e 439.422.397.276.165.109.

第1頁の続き

| ⑤Int. Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|------------------------|---|---------|
| A 61 K 31/355 | ABJ ABL ABN ABN ABX ACV ADU | 7475-4C |
| C 07 D 311/72 | 102 | 7252-4C |
| 311/92 | 101 | 7252-4C |
| 405/06 | | 8213-4C |

優先権主張 ②平1(1989)10月30日③日本(JP)④特願 平1-282805

⑦発明者 宮本 積 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

手続補正書 (自発)

平成2年6月1日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示

平成2年特許願第59845号

2. 発明の名称

ベンゾピラン誘導体、それらの製造方法、それらを含有するメイラード反応阻害剤およびそれらを含有する抗酸化剤

3. 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 大阪市中央区道修町2丁目1番5号
名称 小野薬品工業株式会社

代表者 佐野一夫

4. 代理人

住所 〒103東京都中央区日本橋人形町2丁目2番3号
堀口ビル403号室大家特許事務所 電話 03-669-7714
氏名 井理士(8108) 大家邦久

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

発明の詳細な説明を以下のとおり補正する。

- (1) 明細書第143頁6行目の「実施例2(a)～2(g)」を「実施例2(a)～2(k)」に補正する。
- (2) 同145頁の表4(続き)の実施例番号2(f)の名称中の「-2, 5, 7, 8-テトラメチル」を「-2, 5-ジメチル」に補正する。
- (3) 同第146頁と第147頁との間に別紙表4(続き)(実施例番号2(h)、2(i)、2(j)および2(k))を追加する。
- (4) 同第153頁4行目の「実施例5(a)～5(g)」を「実施例5(a)～5(h)」に補正する。
- (5) 同第156頁の表7(続き)中の実施例番号5(g)の下に別紙の実施例番号5(h)を追加する。
- (6) 同第160頁下から4行目の「実施例7(a)～7(cc)」を「実施例7(a)～7

方式 (出)

特許庁

(ff)」に補正する。

(7) 同第160頁下から2～1行目の「ただし、7(c)～7(g)の化合物は」を「ただし、7(c)～7(g)、7(k)および7(m)の化合物は」に補正する。

(8) 同第171頁と第172頁との間に別紙の表9(続き)(実施例番号7(dd)～7(ff))を追加する。

(9) 同第201頁下から3行目と2行目との間に下記の実施例24(b)および24(c)の記載を追加する。

「実施例24(b)および24(c)」

実施例24(b)

N-メチル-N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド

作して、次の物性値を有する標題の本発明化合物を得た。

実施例24(b)：

TLC(酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)

: R_f 0.19;

MS: m/e 447.261.193.185.182.

実施例24(c)：

TLC(酢酸エチル：酢酸：水=12：2：1)

: R_f 0.25;

MS: m/e 478.369.287.277.215.185.」

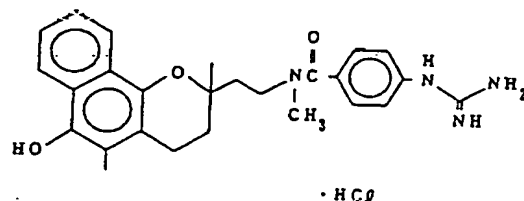
(10) 同第205頁7行目の「実施例27(a)～27(k)」を「実施例27(a)～27(s)」に補正する。

(11) 同第209頁と第210頁との間に別紙表12(続き)(実施例番号27(1)～27(s))を追加する。

(12) 同第214頁と第215頁との間に下記の実施例30の記載を追加する。

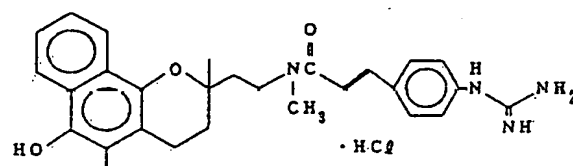
「実施例30

4-グアニジノフェニル 2-(2,5,7,



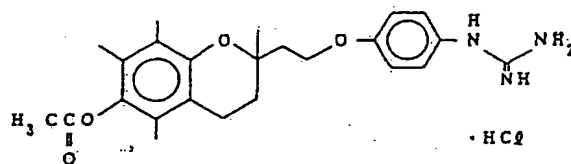
実施例24(c)

N-メチル-N-[2-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド



参考例23で製造したベンゾピラン誘導体あるいは適当な出発物質を用いて参考例23の化合物を製造した方法と同じ過程で製造したベンゾピラン誘導体を用いて、実施例24(a)と同様に操

8-テトラメチル-6-アセチルオキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチル エーテル ハイドロクロライド



参考例9で製造した化合物(330mg)にピリジン(2ml)を加えて溶解させた。その溶液に無水酢酸(2ml)、次にp-ジメチルアミノピリジン(12mg)を加え、一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した。希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸、次に水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた化合物を用いて参考例10、次に実施例5と同様に操作して次の物性値を有する標題の本発明化合物(356mg)を得た。

TLC (酢酸エチル：酢酸：水-15：2：1)

: R f 0.85 :

MS : n/e 425.383.262.233.165.149. J

以上：

卷 4 (硬卷)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | MS m/e |
|-----------|-----|---|--|--|
| 2 (h) | | N-[2-(2-(2,5-ジメチル-6- -ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)エチル)-4-グアニ ジノシンナムアミド ハイドロクロ ライド | Rf 0.28 (酢酸エチル: 酢酸:水 -15:2:1) | 459, 273, 188, 171, 162, 146 |
| 2 (i) | | N-[2-(2-(2,5-ジメチル-6- -ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)エチル)-4-グアニ ジノベンズアミド ハイドロクロラ イド | Rf 0.23 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1) | 433, 417, 277, 247, 185, 162, 120 |
| 2 (j) | | N-[4-(2-(2,5,7,8-テト ラメチル-6-ヒドロキシ-3,4- ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2- -b]ピラン-2-イル)-2-E- プテニル)-4-グアニジノシンナ ムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.20 (酢酸エチル: 酢酸:水 -12:2:1) | 483, 299, 277, 205, 185, 165, 154, 137, 93, 75, 58 |

表 4 (续)

| 英 漢 例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | M S m/e |
|--------------|-------|---|--|---|
| 2 (k) | | N-〔6-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔1,2-b〕ピリジン-2-イル)-3-ヘキシニル〕-4-グアニジノシンチムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.39 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 10 : 2 : 1) | 429, 185, 185, 154, 137, 121, 93, 75 |

表 7 (続き)

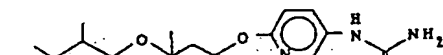
| 文 号 例 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | M S m/e |
|-------|---|---|--|---|
| 5 (h) |  <p>・HCl</p> | 5-グアニジノピリジン-2-イル 2-(2,5,7,8-テトラメチ ル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒ ドロ-2H-ベンゾ[1,2-b] ピラン-2-イル)エチル ユーチ ル ハイドロクロライド | Rf 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 12 : 2 : 1) | 344, 342, 232, 221, 203, 164, 153, 110 |

表 9 (続き)

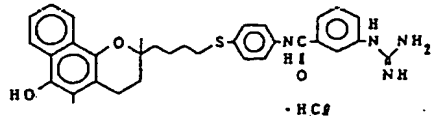
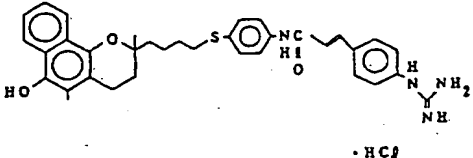
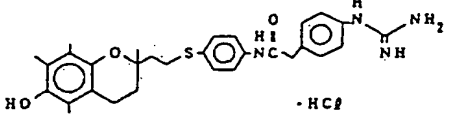
| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | IR (cm ⁻¹) |
|------------|---|--|--|---|
| 7 (dd) |  | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)フタルチオ]フェニル]-3-グアニジノベンズアミド ハイドロクロライド | Rf 0.31 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 3670, 2670, 3312, 2932, 1672, 1591, 1526, 1496, 1397, 1325, 1280, 1096, 764, 643 |
| 7 (ee) |  | N-[4-[4-(2,5-ジメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b]ピラン-2-イル)フタルチオ]フェニル]-4-グアニジノシンナムアミド ハイドロクロライド | Rf 0.26 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 3670, 2630, 3349, 2937, 1670, 1626, 1595, 1515, 1494, 1397, 1262, 1246, 1125, 1095, 981, 822, 764 |
| 7 (ff) |  | N-[4-[2-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)エチルチオ]フェニル]-4-グアニジノフェニルアセトアミド ハイドロクロライド | Rf 0.39 (酢酸エチル: 酢酸:水 =12:2:1) | 3333, 1669, 1594, 1515, 1495, 1454, 1394, 1254, 1087 |

表 12 (続き)

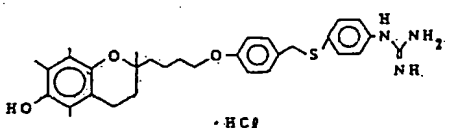
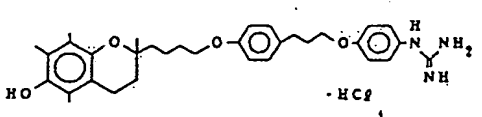
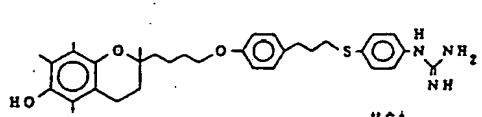
| 実施例 番 号 | 構 造 式 | 名 称 | T L C | IR (cm ⁻¹) |
|------------|---|---|---|--|
| 27 (l) |  | 4-グアニジノフェニル 4-[4-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニルメチル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.35 (酢酸:メタノール: クロロホルム =1:5:18) | 3392, 2939, 1671, 1626, 1511, 1495, 1454, 1249, 1175, 1083, 818, 754 |
| 27 (m) |  | 4-グアニジノフェニル 3-[4-(4-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル]-n-プロピル エーテル ハイドロクロライド | Rf 0.34 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 3670, 2740, 3334, 2940, 1667, 1620, 1511, 1454, 1245, 1174, 1047, 1047, 831 |
| 27 (n) |  | 4-グアニジノフェニル 3-[4-(4-(2,5,7,8-テトラメチル-6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,2-b]ピラン-2-イル)ブトキシ]フェニル)-n-プロピル チオエーテル ハイドロクロライド | Rf 0.33 (酢酸エチル: 酢酸:水 =10:2:1) | 3690, 2600, 3355, 2938, 1731, 1670, 1614, 1495, 1455, 1245, 1088, 818 |

表 12 (続)

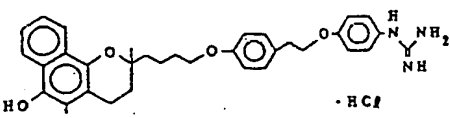
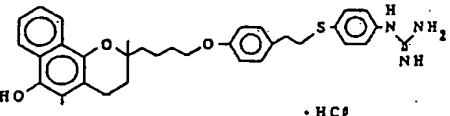
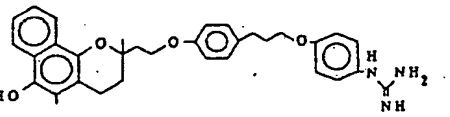
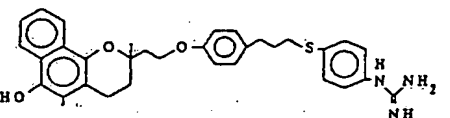
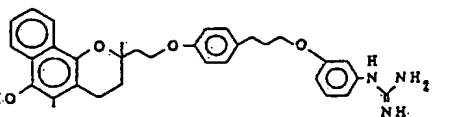
| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | IR (cm ⁻¹) |
|-----------|---|--|---|---|
| 27 (o) |  | 4-グアニジノフェニル 2-[4- -[4-(2,5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)プトキシ]フェニル] エチル エーテル ハイドロクロ ライド | Rf 0.45 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 3343, 3171, 2942, 2869, 2362, 1670, 1631, 1583, 1511, 1471, 1454, 1388, 1274, 1244, 1176, 1112, 1062, 1027, 981, 954, 901, 827, 765, 643, 520 |
| 27 (p) |  | 4-グアニジノフェニル 2-[4- -[4-(2,5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)プトキシ]フェニル] エチル チオエーテル ハイドロク ロライド | Rf 0.45 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 3371, 2937, 2361, 1671, 1630, 1595, 1567, 1511, 1494, 1511, 1494, 1453, 1386, 1277, 1246, 1177, 1097, 981, 817, 765, 669, 643, 505 |
| 27 (q) |  | 4-グアニジノフェニル 3-[4- -[4-(2,5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)エトキシ]フェニル] プロピル エーテル ハイドロクロ ライド | Rf 0.30, (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 3332, 2934, 1670, 1631, 1511, 1445, 1243, 1175, 1107, 1028, 830, 765 |

表 12 (続)

| 実施例 番号 | 構造式 | 名称 | TLC | IR (cm ⁻¹) |
|-----------|---|---|--|---|
| 27 (r) |  | 4-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(2,5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)エトキシ]フェニル] n-プロピル チオエーテル ハ イドロクロライド | Rf 0.40 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 3367, 2929, 2361, 2342, 1670, 1623, 1595, 1567, 1511, 1494, 1455, 1385, 1278, 1239, 1177, 1153, 1102, 1020, 982, 815, 765, 669, 643, 505 |
| 27 (s) |  | 3-グアニジノフェニル 3-[4- -[2-(2,5-ジメチル-6- ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ- 2H-ナフト[1,2-b]ピラン -2-イル)エトキシ]フェニル] n-プロピル エーテル ハイド ロクロライド | Rf 0.50 (酢酸エチル: 酢酸:水 =15:2:1) | 3370, 2932, 1671, 1631, 1597, 1512, 1494, 1454, 1386, 1286, 1240, 1192, 1104, 1029, 982, 766 695, 643 |